

Aus dem Institut für Klinische Physiologie,
Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. K. Hierholzer

ADH-Ausschüttung und hydroosmotische Wirkung an Niere und Dickdarm bei Methohexital-narkotisierten Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hossein Hashemian Korbekandi
Teheran, Iran

1984

Aus dem Institut für Klinische Physiologie,
Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. K. Hierholzer

ADH-Ausschüttung und hydroosmotische Wirkung an Niere und Dickdarm bei Methohexital-narkotisierten Ratten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hossein Hashemian Korbekandi
Teheran, Iran

Referent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. U. Hegel

Korreferent: Prof. Dr. H.J. Quabbe

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18.6.1984

Druck: Zentrale Universitäts-Druckerei, Kelchstraße 31, 1000 Berlin 41

Khadijje und Simin gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Zusammenfassung	6
Verzeichnis der Abbildungen	7
Verzeichnis der Tabellen	8
EINLEITUNG	10
METHODE	17
.1 Tiere, Diät	17
.2 NARKOSE	17
.2.1 Halothan- bzw. Halothan + Thiobutabarbital-Narkose	20
.2.2 Halothan + Methohexital-Narkose	20
.2.3 Modifikation der Halothan + Methohexital-Narkose	20
.3 OPERATION	21
.3.1 Arterienkatheter	21
.3.2 Venenkatheter	21
.3.2.1 Vena femoralis	21
.3.2.2 Vena jugularis externa	21
.4 Blasenkatheter	22
.5 Trachealkanüle	22
.6 Darmoperation	23
.7 Perfusionsanordnung	24
.8 Infusionen	26
.9 Messung der transepithelialen elektrischen Potentialdifferenz (PD)	28
.10 Messung des Volumentransports	29
.11 Messung des Elektrolyttransports	31
.12 Kontrollgrößen	32
.13 ADH-RIA-Bestimmung	32

3	ERGEBNISSE	34
3.1	ADH-Konzentration im Plasma nach Narkose und Operation	34
3.2	Vergleich der Wirkung von Methohexital und Thiobutabarbital auf die ADH-Plasmakonzentration und die Nierenfunktion	35
3.3	Wirkung von exogenem ADH auf die Nierenfunktion unter Methohexital-Narkose	45
3.4	Vergleich der Wirkung von ADH auf die Nierenfunktion und den Salz-Wasser-Transport im Rectum derselben Tiere unter Methohexital-Narkose	52
4	DISKUSSION	55
4.1	Endogene ADH-Sekretion im Experiment	55
4.1.1	Narkose und ADH	55
4.1.2	"Streß" und ADH	60
4.1.3	Unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener Narkoseformen	64
4.2	ADH-Dosierung	65
4.3	Darmdurchblutung unter exogenem ADH	68
4.4	Hydroosmotische Wirkung von ADH an der Rectum-Mucosa	69
5	LITERATUR	72
5.1	alphabetisch nach Erstautoren	82
5.2	Seiten-Index der Zitate	81
6	ANHANG	83
6.1	Neuroleptanalgesie	83
6.2	Berechnung der Netto-Transportraten	86
7	LEBENS LAUF	92

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von ADH auf die hydraulische Leitfähigkeit (L_p) der Rectum-Mucosa wurde in vivo an narkotisierten Wistarratten untersucht. Dazu wurde der Netto-Volumentransport des mit einer hypoosmolalen Lösung in situ perfundierten Darmsegmentes unter dem Einfluß von exogen zugeführtem ADH gemessen. In einer Dosierung, die im gleichen Versuch an den Nieren antidiuretisch voll wirksam, jedoch im Blutkreislauf pressorisch noch sicher unwirksam war, hatte ADH keinen meßbaren Effekt auf L_p der Rectum-Mucosa.

Dies bedeutet, daß sich die terminalen Abschnitte des distalen Nephrons und des Dickdarms bezüglich der hydroosmotischen Wirkung des ADH unterschiedlich verhalten. Dieses Ergebnis ist überraschend, da diese beiden Epithelien eine ähnliche segmentale Heterogenität bezüglich der Lokalisation der wichtigsten Transportmechanismen für anorganische Ionen und des Angriffsortes von Aldosteron aufweisen.

In weiteren Versuchen wurde der ADH-Plasmaspiegel unter stufenweise erhöhten experimentellen Belastungen (Narkose, Operation) radioimmunologisch gemessen. Hierbei konnte gezeigt werden, daß die Effekte des zugeführten ADH nicht von denen des endogen freigesetzten ADH überdeckt wurden.

In diesem Zusammenhang wurde außerdem nach einem Narkotikum gesucht, das die zentrale Ausschüttung von ADH unter Experimentalstreß eher hemmt, ohne dessen periphere Wirksamkeit zu behindern. Das Kurzzeit-Barbiturat Methohexital (Brevimytal^R) erwies sich als ein für die hier ausgeführten Versuche geeignetes Narkotikum; es hatte dabei leichte Vorteile gegenüber dem in Ratten-Versuchen meist benutzten Thiobutabarbitol (Inactin^R). Die Neuroleptanalgesie mit dem Analgetikum Fentanyl und dem Neuroleptikum Dehydrobenzperidol erwies sich als nicht ausreichend standardisierbar.

Verzeichnis der Abbildungen:

Nr.	T i t e l	Seite
1	Versuchsordnung	25
2-5:	Nierenfunktion unter Methohexital- und Thiobutabarbital-Narkose (Kollektive IX u. X)	
2	- $\dot{V}_U$, Osm_U	40
3	- $\dot{Na}_U$, $\dot{K}_U$	41
4	- Gesamtausscheidung an Na, K, Osmol	43
5	- Clearances für Na, Osm, H_2O	44
6-7:	Wirkung von exogenem ADH auf die Nierenfunktion unter Methohexital-Narkose (Koll. XI)	
6	- $\dot{V}_U$, Osm_U	49
7	- $\dot{Na}_U$, $\dot{K}_U$	50
8	Blutdruck und transepitheliale Potentialdifferenz (PD) des Rectums	51
9	Zeitschema der Volumenbilanzierung im Perfusionssystem	87

Verzeichnis der Tabellen:

Nr.	T i t e l	Seite
I	Fragestellungen und dazu untersuchte Tierkollektive	14
II	Experimentelle Bedingungen in den einzelnen Versuchsgruppen und Meßwerte der ADH-Plasmakonzentrationen	19
III	Zusammensetzung der benutzten Lösungen	27
IV	Urinkonzentrationen und Nierenfunktionswerte unter Thiobutabarbital-Narkose (Kollektiv IX)	37
V	Urinkonzentrationen und Nierenfunktions- werte unter Methohexital-Narkose (Kollektiv X)	38
VI	ADH-Plasmakonzentration: Vergleich zwischen Thiobutabarbital- und Methohexital-Narkose (Kollektive IX und X)	46
VII	Wirkung von exogenem ADH auf die Nierenfunktion unter Methohexital- Narkose (Kollektiv XI)	47

VIII	Vergleich der Wirkung von exogenem ADH auf die Nierenfunktion und den Salz-Wasser-Transport im Rectum derselben Ratten unter Methohexital- Narkose (Kollektiv XII)	53
IX	Einfluß von Streßfaktoren auf die ADH-Plasmakonzentration	61
X	ADH-Normalwerte	63

1 EINLEITUNG

Der Körper ist gegen die Außenwelt durch epitheliales Gewebe abgegrenzt. Eine quantitativ bedeutsame Rolle spielen dabei die epithelialen Auskleidungen von Nierentubuli und Magen-Darmkanal. Hierbei sind die jeweiligen Lumina dieser röhrenförmigen Epithelien der "Außenwelt" zuzuordnen, da zwischen ihnen und der übrigen Außenwelt keine weitere gewebliche Grenzschicht auftritt. Den Epithelien kommt daher die Aufgabe zu, den Körper vor Austrocknung zu bewahren und das innere Milieu gegenüber der veränderlichen Außenwelt konstant zu halten. Letzteres geschieht durch die Variation des aktiven Transports und/oder der passiven Durchlässigkeit für Teilchen und für Wasser. Die Steuerung dieser Prozesse wird u.a. durch Hormone, insbesondere durch Aldosteron und durch ADH, vermittelt.

Die beiden angesprochenen Epithelien Niere und Darm zeigen entlang ihrer Achse eine segmentale Heterogenität ihrer Funktionen. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß diese lokale Verteilung der Transportmechanismen für anorganische Ionen sowie der Wirksamkeit von Aldosteron und einiger Diuretika in den distalen Abschnitten beider Epithelien auffällige Parallelen aufweist (Fromm 1978; Fromm & Hegel 1978; Fromm & Hegel 1984). Dabei hatte sich u.a. gezeigt, daß die distalen 4-5 cm des Rattendickdarms (Rectum) bezüglich der obengenannten Parameter mit dem corticalen Sammelrohr (CCT) der Niere verglichen werden konnten. Das corticale Sammelrohr ist nun auch der Ort, an dem ADH die Leitfähigkeit für Wasser beeinflußt. Es ist daher naheliegend zu prüfen, ob ADH im Rectum die gleiche Wirkung aufweist.

Eine segmentale Heterogenität des Darms in Bezug auf die ADH-Wirkung war schon von Dennhardt und Haberich (Dennhardt & Haberich 1972, Dennhardt et al. 1979) gefunden worden. Seneviratne Epa und Mitarbeiter (Seneviratne Epa

1980, Seneviratne Epa et al. 1979) hatten die Wirkung von ADH auf die hydraulische Leitfähigkeit (L_p) der Rectum-Mucosa von Brattleboro-Ratten untersucht. Die Autoren bestimmten gleichzeitig im selben Tier den Netto-Wassertransport im Rectum und die Diurese. Bei Dosierungen von ADH, die eine starke Antidiurese, aber gerade noch keine Blutdrucksteigerung bewirkten, beobachteten sie keine Veränderung von L_p . Wegen der Wichtigkeit dieses negativen Befundes für einen Vergleich Nephron - Darm sollte in der vorliegenden Arbeit derselbe Darmabschnitt bei der normalen Albino-Wistar-Ratte untersucht werden. Die hier vorgelegte Arbeit wurde parallel zu den Untersuchungen von Seneviratne Epa an Brattleboro-Ratten begonnen, weil die Frage der Empfindlichkeit des Stamms Brattleboro gegen exogen zugeführtes ADH im Vergleich zu der von normalen Wistar-Ratten nicht geklärt war. Eine unterschiedliche Empfindlichkeit des zu untersuchenden Transportmechanismus mußte im Gegenteil in Erwägung gezogen werden, weil z.B. Imbert-Teboul und Mitarbeiter (Imbert-Teboul et al. 1978) am medullären Abschnitt des dicken aufsteigenden Schenkels der Henleschen Schleife bei der Brattleboro-Ratte eine um ca. 50 % geringere ADH-Empfindlichkeit der Adenylat-Cyclase gefunden hatten als an der Normalratte.

Der Versuchsansatz bestand - wie bei Seneviratne Epa - darin, den distalen Abschnitt des Darms in vivo unter Aufrechterhaltung der Blutversorgung zu perfundieren. Aus der während des Versuchs auftretenden meßbaren Veränderung der Perfusionslösung konnten die Nettofluxe von Wasser und Elektrolyten in dem untersuchten Darmabschnitt bestimmt werden.

Ein besonderes Problem ergab sich bei den Experimenten an narkotisierten Normal-Ratten allerdings aus der bekannten Empfindlichkeit der ADH-Plasmakonzentration (ADH_p) gegen Narkose, Streß und Operation:

1. Viele Narkotika bewirken eine endogene ADH-Sekretion (Aziz & Forsling 1979, Oyama et al. 1971, Bie 1980), die in den hier geplanten Versuchen unerwünscht war, da vergleichende Untersuchungen der hydraulischen Leitfähigkeit mit und ohne ADH-Wirkung gemacht werden sollten.

2. Operative Eingriffe, insbesondere Laparotomien, und darunter besonders solche mit Darmoperationen, können eine erhebliche endogene ADH-Ausschüttung bewirken (Miltnerberger & Moran 1963, Moran et al. 1964, Ukai et al. 1968, Oyama & Kimura 1970, Ishihara et al. 1978), sodaß dann die Fluxe unter ständigem Einfluß dieses Hormons stehen würden.

Beide Probleme kann man dadurch umgehen, daß man eine Narkoseart wählt, die die endogene Sekretion von ADH unter Narkose und Operationsstreß hemmt oder jedenfalls nicht selbst stimuliert. Unter diesem Gesichtspunkt wurde zunächst mit der Neurolept-Analgesie (NLA) experimentiert. Leider stellte sich diese Narkoseart als nicht geeignet heraus, weil ihre therapeutische Breite für die hier verwendeten Ratten zu schmal war und weil die Tiere unter NLA auch bei starker Hydrierung keine Wasserdiurese erreichten (vgl. Anhang 1).

Als nächstes Mittel wurde ein kurzwirkendes Barbiturat (Methohexital) für die Narkose gewählt. Kuhl et al. (1978) hatten unter Methohexital-Narkose beim Hund einen wasserdiuretischen Zustand erzeugt und das, darauf zurückgeführt, daß die ADH-Sekretion unter dieser Narkoseart gehemmt wird. Zugleich waren aber an Kaltblüterepithelien auch Befunde publiziert worden, nach denen Methohexital die periphere Wirkung des ADH beeinflusst. (vgl. Diskussion). Da Methohexital für die Ratten-Narkose bis zum Zeitpunkt des Beginns der vorliegenden Arbeit nicht verwendet worden war, mußte eine Reihe von Vergleichsuntersuchungen mit dem klassischen Rattennarkotikum Thiobutabarbitol (Inactin^R) durchgeführt werden.

Die insgesamt in der vorliegenden Studie untersuchten Versuchskollektive sind in Tab. I zusammengestellt. Die damit verbundenen Fragestellungen werden im folgenden kurz erläutert.

Kollektiv	Fragestellung	Rattenstamm	KGW $\bar{X} \pm SE$	n
I	ADH-Plasmakonzentration "streßfreier" wacher Ratten	W	263 ± 7 n=18	3
II	Wirkung einer Narkose-Einleitung mit Halothan auf die ADH-Plasmakonzentration	W		3
III	Wirkung einer Halothan- eingeleiteten Thiobutabarbital-Narkose mit Anlegen eines arteriellen Katheters auf die ADH-Plasmakonzentration	W		3
IV	Wirkung einer 1- stündigen Thiobutabarbital- Narkose mit mehreren kleinen operativen Eingriffen auf die ADH-Plasmakonzentration	W		3
V	Wirkung einer 4-stündigen Thiobutabarbital-Narkose auf die ADH-Plasmakonzentration, wenn nach kleineren operativen Eingriffen in der 1. Stunde keine Manipulationen mehr vorgenommen werden	W		3
VI	Wirkung der Darmoperation und Darmperfusion auf die ADH-Plasmakonzentration unter langdauernder Thiobutabarbital-Narkose	W	222 ± 30 n=6	3
VII	Kontrolle der ADH- Bestimmung: ADH-Plasmakonzentration von wachen DI- Ratten	B		3
VIII	Kontrolle der ADH- Bestimmung: ADH- Plasma-Konzentration von DI- Ratten unter Narkose und Darmoperation	B	246 ± 5	11
IX	Wirkung kleinerer Operationen auf ADH- Plasmakonzentration und Nierenfunktion unter Thiobutabarbital- Narkose	W		11
X	Wirkung kleinerer Operationen auf ADH- Plasmakonzentration und Nierenfunktion unter Methohexital- Narkose	W	296 ± 25	6
XI	Wirkung von extern zugeführtem ADH auf die Nierenfunktion unter Methohexital- Narkose	W	333 ± 6	4
XII	Nierenfunktion und Elektrolyt- und Wassertransport im Rectum derselben Tiere unter Methohexital- Narkose Vergleich der Wirkung von externem ADH auf beide Organe	W		

Tab. I: Übersicht über die experimentellen Fragestellungen und die dazu untersuchten Tierkollektive. Zu den experimentellen Bedingungen vgl. Tab. II.

B : Brattleboro- Ratten

n : Zahl der Versuchstiere

DI : Diabetes Insipidus

W : Wistar Ratten

KGW : Körpergewicht

Kollektive I, VII, VIII

Für die Beurteilung der Wirkung von exogen zugeführtem ADH war ADH_p unter vergleichbaren experimentellen Bedingungen, jedoch ohne ADH-Infusion ein entscheidender Meßwert. Die Zuverlässigkeit des hier verwendeten Radio-Immuno-Assays (RIA; vgl. u. "Methoden") mußte daher überprüft werden. Zu diesem Zweck wurde ADH_p im Blut wacher Normal-Ratten bestimmt (Koll. I). Diese Werte konnten mit Literaturangaben verglichen werden. Zugleich ergaben sich dabei die Kontrollwerte für die eigenen Versuche. Zusätzlich wurde das Blut von Brattleboro-Ratten, in dem sich kein ADH finden darf, vor und nach Narkose und Operation gemessen (Koll. VII u. VIII).

Kollektive II, III, IV, V, VI

Die Wirkung von Narkose und Operation auf die endogen erzeugte ADH-Plasmakonzentration mußte besonders gründlich untersucht werden. Daher wurde ADH_p unter schrittweiser Steigerung der Belastung der Tiere im Experiment gemessen (vgl. auch Tab. II). Auf die bloße An-Narkotisierung durch Halothan (Koll. II) folgte die Dauer-Narkose mit Thiobutabarbital, allerdings zusammen mit gleichzeitiger Anlage eines für die Vitalitäts-Beurteilung unvermeidbaren arteriellen Blutdruck-Katheters (Koll. III). Aus Gründen der Streß-Minimierung wurden in dieser Arbeit überwiegend Femoraliskatheter verwendet (Tab. II). Das Verhalten des ADH_p unter Standard-Versuchsvorbereitungen, die eine langdauernde Thiobutabarbital-Narkose sowie venöse und Blasen-Katheter, jedoch keine Darm-Operation einschlossen, wurde in Koll. IV und V studiert. Koll. V diente dabei insbesondere der Untersuchung des "stationären Zustandes", der sich nach mehreren Stunden Narkose einstellte, wenn die anfängliche Phase der kleineren Eingriffe länger zurücklag. Als letzte Stufe wurde zusätzlich zu allen bisher erwähnten Eingriffen die Darm-Operation und -Dauerperfusion hinzugefügt (Koll. VI).

Kollektive IX und X

Zum Vergleich der Wirkung von Methohexital mit der von Thiobutabarbital - sowohl in Hinblick auf die ADH-Freisetzung wie auf seine periphere Wirkung - wurde die Standard-Versuchsvorbereitung ohne Darmoperation wie in den beiden Kollektiven IV und V vorgenommen, diesmal jedoch zusätzlich zur ADH_p -Bestimmung auch die Nierenfunktion quantitativ erfaßt ($\dot{V}_U$, Osm_U , $\dot{Na}_U$, $\dot{K}_U$). Die beiden Kollektive IX und X waren also hinsichtlich aller Parameter außer der Wahl des Narkotikums gleich.

Kollektive XI und XII

Während in allen zuvor genannten Kollektiven Konzentration und Wirkung des unter wechselnden experimentellen Bedingungen freigesetzten endogenen ADH untersucht wurden, dienten die beiden letzten Kollektive dem Studium der Wirkung von exogen zugeführtem ADH. In Kollektiv XI wurde nur die Nierenfunktion, in Kollektiv XII die Nierenfunktion und der Salz- und Wassertransport des Rectum simultan gemessen. Hinsichtlich der experimentellen Technik entsprachen diese Kollektive im wesentlichen den vorherigen.

2 METHODE

2.1 Tiere, Diät

Als Versuchstiere dienten serum-pathogenfreie (SPF) männliche Albino-Wistar-Ratten (Lieferant: Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Hannover). Für einige Kontrollversuche wurden zusätzlich Ratten mit hereditärem Diabetes insipidus "Stamm Brattleboro" (Lieferant: Centraal Proefdierenbedrijf, Zeist, Postbus 167, Niederlande) verwendet.

Zwischen Lieferdatum und Versuch lagen 4-15 Tage. In dieser Zeit hatten die Ratten freien Zugang zu Wasser und Standard-Rattenfutter (Altromin Standarddiät 1320, Fa. Altromin Lage/Lippe). Das Körpergewicht (KGW) der Tiere gibt Tabelle I wieder.

2.2 NARKOSE

Es wurden folgende Narkotika verwendet:

1. Fluothan (Halothan Hoechst, Fa. Hoechst AG, Frankfurt am Main).
2. Thiobutabarbitol-Natrium (Inactin, Fa. Byk-Gulden, Konstanz)
3. Methohexital-Natrium (Brevimytal, Fa. Lilly GmbH, 6380 Bad Homburg).

Alle Narkoselösungen wurden vor Versuchsbeginn frisch

angesetzt. Eine Übersicht über die Zusammensetzung enthält Tab. III (S. 27).

Da drei unterschiedliche Narkoseverfahren angewandt wurden, werden diese im folgenden getrennt dargestellt. Eine Übersicht über die experimentellen Bedingungen bei der Untersuchung jedes der zwölf Tierkollektive von Tab. I ist in Tab. II gegeben.

Versuchsparameter	Versuchstierkollektiv											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Rattenstamm	W	W	W	W	W	W	B	B	W	W	W	W
Narkose	Wach						Wach					
Einleitung	-	H	H	H	H	H	-	H	H	H	H	H
Dauermarkose	-	-	T	T	T	T	-	T	T	M ₁	M ₂	M ₂
Narkosedauer min	-	10	30	60	240	240	-	240	240	240	240	240
Operationen												
Trachealkanüle	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
A. Katheter	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+
V. Katheter												
V. femoralis	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+	+
V. jugularis	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
Blasen Katheter	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Darmoperation	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+
Infusionen	-	-	-	1.5	1.5	1.5	-	1.5+0.5	2.2	2.2	4.18	bilan-
ml.h ⁻¹				Inf.II	Inf.II	Inf.II	-	Inf.II+ST	Inf.I	Inf.I	NaCl	ziert
ADH - Plasma - konzentration	2.5	15.1	31.4	26	7.7	52	0.5	2.5	9.03	13.30	(ADH Inf. Lösung, Nr.10)	(ADH Inf. Lösung, Nr.10)
ng . l ⁻¹	*	± 5.5	± 9.4	*	± 2.6	*	± 0.2	*	± 1.97	± 5.47		

Tab II : Übersicht über die experimentellen Bedingungen in den einzelnen Versuchskollektiven

(vgl. Tab. I), und über die Meßwerte der ADH-Plasmakonzentrationen.

B	: Brattleboro-Ratten	M ₂	: Methohexital (64 mg.kgKGW ⁻¹ .h ⁻¹)
H	: Halothan-O ₂ -Gemisch (3% / 97%)	T	: Thiobutabarbital (120 mg.kgKGW ⁻¹)
Inf.	: Für Infusionslösung vgl. Tab III	W	: Wistar-Ratten
M ₁	: Methohexital (68 mg.kgKGW ⁻¹)	*	: Plasma aller Tiere vor ADH-Bstimmung gepoolt

2.2.1 Halothan- bzw. Halothan + Thiobutabarbital-Narkose

Die Ratten wurden in einen durchsichtigen Plastikkasten gesetzt. Mit Hilfe eines Halothanverdampfers wurde ein 3 %-iges Halothansauerstoffgemisch für 7 bis 10 Minuten in den Kasten geleitet. Die Ratten waren nach dieser Zeit reflexfrei. Je nach Fragestellung wurde entweder sofort danach dekapitiert oder es wurden $120 \text{ mg} \cdot \text{kg KGW}^{-1}$ Thiobutabarbital, gelöst in 0.9 %-iger NaCl-Lösung, i.p. injiziert. Die Halothaneinleitung wurde gewählt, um die Tiere keiner großen Streßbelastung auszusetzen. Es sollte jede zusätzliche ADH-Sekretion vermieden werden.

2.2.2 Halothan + Methohexital- Narkose

Die Narkoseeinleitung wurde wie unter (2.2.1) beschrieben vorgenommen. Anschließend wurden die Ratten mit dem Rücken auf einen auf 37°C vorgeheizten Operationstisch gelegt. Unter einer Haube atmete das Tier jetzt ein 1 %-iges Halothansauerstoffgemisch ein. Intraperitoneal wurden $200 \text{ } \mu\text{l}$ Methohexital-Narkoselösung gegeben; das entsprach 68 mg pro Ratte. Danach wurde ein Katheter in die Vena jugularis geschoben und $68 \text{ mg} \cdot \text{kg KGW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ Methohexital infundiert. Die Halothangabe wurde nach Legen des Venenkatheters und Anschluß der Infusion abgesetzt (Kollektiv X).

2.2.3 Modifikation der Halothan + Methohexital-Narkose

Diese Narkose unterschied sich von der unter (2.2.2) beschriebenen in zwei Punkten:

1. Auf eine intraperitoneale Gabe von Methohexital wurde verzichtet.
2. Es wurden $64 \text{ mg} \cdot \text{kg KGW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ Methohexitallösung in die Vena femoralis infundiert.

2.3 OPERATION

2.3.1 Arterienkatheter

Es wurde ein ca. 2.5 cm langer Hautschnitt in Richtung des Leistenkanals in der Oberschenkelfalte, parallel zum Ligamentum inguinale, gelegt. Die A. femoralis wurde aufgesucht und distal unterbunden. Proximal wurde ein dünner Polyäthylenschlauch, gefüllt mit $150 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ NaCl und $5000 \text{ E} \cdot \text{l}^{-1}$ Na-Heparin (Thrombophob, Fa. Nordmark-Werke, Hamburg), so weit eingeschoben, daß man annehmen konnte, daß die Spitze des Schlauchs in der Arteria iliaca communis bzw. Aorta abdominalis lag. Der Katheter wurde dann eingebunden und an einen elektrischen Druckaufnehmer (Typ. 4-327-L221, Fa. Bell & Howell, Consolidated Electrodynamics Corp., Pasadena, CA, USA) angeschlossen. Auf diese Weise konnte der arterielle Blutdruck fortlaufend auf einem Schreiber registriert werden.

2.3.2 Venenkatheter

2.3.2.1 Vena femoralis

Die Operationstechnik war die gleiche wie unter (2.3.1) beschrieben.

2.3.2.2 Vena jugularis externa

Diese Vene wurde subcutan aufgesucht und cranial unterbunden. Es wurden caudal zwei dünne Polyäthylenkatheter eingeschoben und mit einem Faden eingebunden. Diese Katheter, die an Infusionspumpen angeschlossen wurden, dienten der Infusion von Narkoselösung und glucosehaltiger Elektrolytlösung.

2.4 Blasenkatheter

Ein medialer cranio-caudaler Hautschnitt von ca. 1 cm Länge wurde oberhalb der Symphyse gelegt. Die Bauchwand wurde auf der Linea alba aufgeschnitten und der Bauchraum eröffnet. Die Harnblase kam hinter dem Os pubis zum Vorschein. Die Harnblase wurde punktiert und der Inhalt aspiriert. Dadurch wurde verhindert, daß der Urin in den Bauchraum fließen konnte und eine peritoneale Reizung ausgelöst wurde. Nach der Entleerung der Blase wurde am Scheitel ein ca. 0.5 cm langer Schnitt gelegt und eine mit acht Löchern versehene Glasblase, die an eine Metallkanüle (Durchmesser: außen ca. 5 mm, innen ca. 2.5 mm) angeschmolzen war, eingeschoben. Die Schnittflächen um das Röhrchen herum wurden mit Gewebekleber (Histoacryl Blau, Fa. Braun Melsungen) verklebt. Auf diese Weise ließ sich der Urin durch einen zwischengeschalteten Polyäthylenschlauch in vorgewogene Eppendorftöpfchen unter einer Paraffinölschicht kontinuierlich sammeln und registrieren.

2.5 Trachealkanüle

In den Versuchen, in denen die V. jugularis zum Zwecke der Infusion kanüliert wurde (Koll. IX und X, Tab. II), wurde zusätzlich eine Tracheotomie oberhalb der Glandula thyroidea vorgenommen und eine Trachealkanüle (Polyäthylenschlauch, Länge ca. 2.5 cm) eingesetzt. Es gab zwei Gründe für das Einlegen der Trachealkanüle:

1. Unter Thiobutabarbital-Narkose wurde eine vermehrte dickflüssige Schleimsekretion der Atemwege beobachtet. Die Kanüle erleichterte nicht nur die Atmung sondern ermöglichte auch das Absaugen von angesammeltem Schleim.
2. Durch das Einlegen der Kanüle wurde der Widerstand der Atemwege herabgesetzt und damit eine bessere Ventilation der Lunge ermöglicht.

2.6 Darmoperation

Durch einen suprapubisch medialen Hautschnitt von ca. 3-3.5 cm Länge und Aufschneiden der Bauchwand auf der Linea alba wurde der Bauchraum eröffnet. Die Darmschlingen wurden in situ nach rechts so verlagert, daß der absteigende Schenkel des Dickdarms, gefüllt mit Kotballen, zum Vorschein kam. Die letzten 4 cm des Dickdarms, nach Fromm & Hegel (1978) als Rectum definiert, wurden untersucht. 4 cm vor dem Anus wurde ein Faden so um den Dickdarm geführt, daß die Aa. und Vv. arcuatae nicht mit unterbunden wurden. Unterhalb der Unterbindungsstelle wurde der Darm in Längsrichtung ca. 0.5 cm aufgeschnitten. Ein speziell konstruierter Polyäthylenschlauch wurde in den caudalen Abschnitt eingebunden (Abb. 1, S. 25).

Der Darm wurde mit halbkonzentrierter Perfusionslösung (Tab. III, Nr. 5) (Fromm & Hegel 1978) ca. 20 min lang durchgespült, sodaß die abfließende Flüssigkeit aus dem Anus frei von Kot und Schleim war. Bei der Darmoperation wurde auf folgende Dinge streng geachtet:

1. Jede grobe Zerrung der Mesenterialwurzeln wurde vermieden.
2. Bei der Unterbindung des Darmes, beim Aufschneiden und beim Einbinden des Perfusionsschlauches in den Darm wurde, wie oben schon erwähnt, darauf geachtet, daß die sichtbaren Gefäße nicht verletzt bzw. unterbunden wurden.

Der letzte Schritt der Operation wurde am Anus vorgenommen. Eine Tabaksbeutelnaht wurde von außen subcutan um den Anus gelegt und ein Polyäthylenschlauch eingebunden. Die beiden Enden der oral und aboral eingebundenen Schläuche wurden an ein Perfusionssystem angeschlossen. So entstand ein geschlossener Kreislauf. Die Anordnung des Perfusionssystems wird unter (2.7) beschrieben. Es wurden 0.5 ml Perfusionslösung pro Minute perfundiert. Nach der Darmoperation wurden die Schnittflächen der Haut aneinander

gelegt und mit Metallklammern verschlossen. Ein Flüssigkeitsverlust durch Verdunstung konnte so vermieden werden.

2.7 Perfusionsanordnung

Abb. 1 zeigt die Anordnung des Perfusionskreislaufes. Eine stromkonstant arbeitende Rollenocclusionspumpe (Typ mp4, Fa. Ismatec, Zürich, Schweiz) saugte Perfusionsflüssigkeit aus einem kleinen Vorratsgefäß und trieb sie durch das Darmlumen hindurch in das Gefäß zurück. Das vor dem Darm in Strömungsrichtung gelegene Schlauchsystem bestand aus Polyäthylenschlauch (Typ k 490, Lumen 0.5 mm, Fa. Braun Melsungen) und Weichplastikschlauch (Typ .040116-0536-09, Lumen 0.4 mm, Fa. Technicon, Chauncey, N.Y., USA). Der vom Darm wegführende und wieder in das Reservoir mündende Schlauch bestand aus Polyäthylen (Typ 492, Lumen 2mm, Fa. Braun Melsungen). Das Lumen des gesamten Schlauchsystems faßte ca. 2 ml. Der auf das Darmlumen wirkende hydrostatische Druck konnte durch Anheben bzw. Senken des Vorratsgefäßes eingestellt werden. Diese Anordnung ermöglichte eine unabhängige Regelung des Druckes und der Perfusionsrate. Die oben beschriebene Perfusionsanordnung wurde in dieser Form von Fromm (1978) beschrieben und in gleicher Weise von Seneviratne Epa (1980) benutzt.

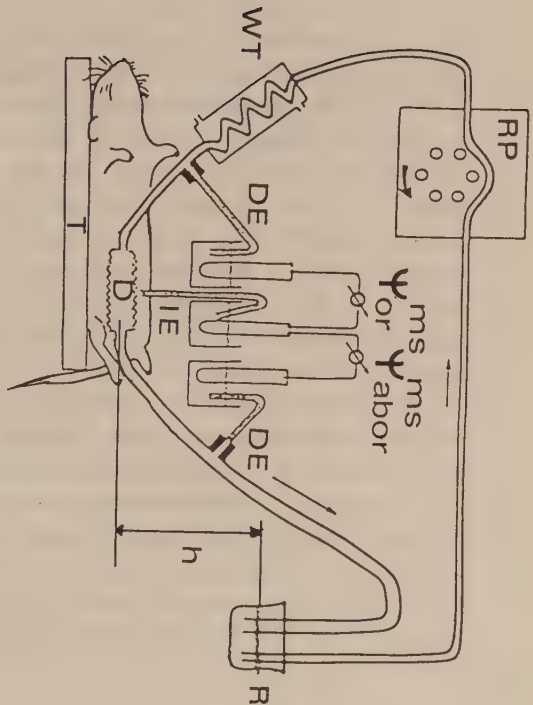


Abb. 1 : Versuchsanordnung nach Fromm, 1976, zur kontinuierlichen Perfusion des Rectums in vivo bei gleichzeitiger Überwachung der transepithelialen elektrischen Spannung am oralen und aboralen Ende des Darmsegments. Das i.v.-Infusionssystem und der Blasenkatheter (s. Text) sind nicht dargestellt.

D : Darmsegment
 R : Reservoir
 DE : differente Elektrode
 ψ_{ms} : transepitheliale elektrische Potentialdifferenz
 T : Op-Tisch (Temperatur geregelt)
 h : effektive Höhe der Flüssigkeitssäule über dem Niveau des Darmsegments (entspricht luminalem Druck)

RP : Rollpumpe
 WT : Wärmetauscher
 IE : indifferente Elektrode

2.8 Infusionen

Bei den intravenösen Infusionen in die Vena jugularis (2.3.2.2) wurden zwei Katheter in die Vene eingebunden. Die Narkose- (Tab III, Nr. 8) und die Infusionslösung (Tab. III, Nr. 1) wurden getrennt in die Vene infundiert.

Bei der intravenösen Infusion in die Vena femoralis (2.3.2.1) wurden die verschiedenen Infusionslösungen erst in ein Schaltstück geleitet. Drei Eingänge dienten dem Anschluß an Infusionspumpen für Narkoselösung (Tab. III, Nr. 9), ADH-Lösung (Tab. III, Nr. 10) und Dauerinfusion (Tab. III, Nr. 2); der vierte Anschluß war der Ausgang zur V. femoralis. Für die ADH-Infusion wurde eine fein regulierbare Pumpe (Typ 355, Fa. Sage Instruments, USA) verwendet, für die Narkose- u. Bilanzlösung jeweils Pumpen vom Typ 710-12 der Fa. Braun Melsungen. Da die Infusionsgrundlösung mit konstanter und im Vergleich zu den beiden anderen Lösungen mit hoher Rate lief (vgl. Tab. II), diente sie als wesentliches Vehikel für den raschen Antransport der ADH- und der Narkose-Lösung. Das Volumen des gemeinsamen Infusionsweges (Schaltstück und Venenkatheter) betrug 122.7 ml ; die Zeit vom Einschalten der ADH-Infusionspumpe bis zum Erreichen der vollen Konzentration im Infusat der V. femoralis ließ sich zu etwa 1 min abschätzen. Aus Tab. II, S. 19, ist zu entnehmen, wann die V. jugularis und wann die V. femoralis für die Infusion gewählt wurden.

Nr.	Verwendungszweck,	Zusammensetzung mmol. l ⁻¹									
		Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Lact ⁻	Gluc	PEG 4000	Natriotikum, dzw Hormon
1	i.v. Dauerinfusion Inf. I Inf. II	35,5	-	-	-	38,5	-	-	126,2	-	-
2		70,0	2,0	1,25	0,5	53,0	-	22,5	126,2	-	-
3	i.v. Bilanzierung Bila	70,0	2,0	1,25	0,5	53,0	-	22,5	-	-	-
4	Elektrolyt-Grundlösung. Ster	140,0	4,0	2,5	1,0	106,0	-	45,0	-	-	-
5	Darmerfusion Perf Perfe	72,5	2,5	-	-	60,0	15,0	-	-	0,625	-
6		72,5	2,5	-	-	60,0	15,0	-	-	+ 0,1 nCl	-
7	Narkosemittel Thio. Meth. I Meth. II	38,5	-	-	-	38,5	-	-	-	-	**
8		38,5	-	-	-	38,5	-	-	126,2	-	120,0
9		70,0	2,0	1,25	0,5	53,0	-	22,5	126,2	-	68,0 64,0
10	ADH- Zufuhr ADH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*** 0,17

Tab. III: Zusammensetzung der benutzten Lösungen

Perf* : Radioaktiv markiertes ¹⁴C-PEG-4000

** : mg.kgKGW⁻¹ für Methohexital (Meth.)

und mg.kgKGW⁻¹ für Thiobutabarbital (Thio.)

*** : ng.kgKGW⁻¹.min⁻¹

2. Für die Versuche in Abschnitt (3.2) wurde die Dauerinfusionslösung I (s. Tab. III) mit einer Rate von $2 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$ und Ratte infundiert. Die Narkoselösung (Tab III, Nr. 8) bestand aus 2 ml der oben genannten Lösung mit einem Zusatz von Methohexital, der sich nach dem Körpergewicht des Tieres richtete (Gramm Körpergewicht mal 68 / 100) mg. Von dieser Lösung wurden 0.2 ml in einer Stunde infundiert. Das entspricht $68 \text{ mg} \cdot \text{kg KGW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Um die Versuche untereinander vergleichen zu können, wurde den mit Thiobutabarbitol narkotisierten Ratten pro Stunde die gleiche Menge Dauerinfusionslösung I (Tab. III, Nr. 1) infundiert, jedoch ohne Zusatz von Barbiturat (Methohexital).

3. Bei den Versuchen im Abschnitt (3.3) wurden pro Stunde 4.18 ml einer 0.6 %-igen NaCl-Lösung infundiert. Die hohe Infusionsrate und die hypotone Lösung sollten eine Hemmung der ADH-Sekretion bewirken. Der Anteil der Narkoselösung betrug dabei $0.2 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$. Die Menge von reinem Methohexital betrug $64 \text{ mg} \cdot \text{kg KGW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$.

4. Für die Versuche in Abschnitt (3.4) richtete sich die Infusion nach der Ausscheidung und wurde entsprechend bilanziert. Es handelte sich hierbei wieder um die Dauerinfusionslösung I (Tab. III, Nr. 1). Die Narkoselösung bestand aus Methohexital gelöst in aqua dest. Es wurde auch hier wie unter (3.3) $64 \text{ mg} \cdot \text{kg KGW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ reines Methohexital infundiert.

2.9 Messung der transepithelialen elektrischen Potentialdifferenz (PD)

Die Potentialdifferenz wurde jeweils am distalen sowie proximalen Ende des Darms gemessen. Hierfür waren T-Stücke im Schlauchsystem zwischengeschaltet (s. Abb. 1, S. 25). Als

Vermittler zwischen ionaler und metallischer Leitung dienten Kalomelelektroden (Typ 03, Fa. Ingold, Frankfurt am Main), die in einen mit 3 molarer KCl-Lösung gefüllten Topf tauchten. Die Verbindung zwischen diesen Töpfen und dem Meßobjekt wurde durch zweiteilige Heber hergestellt, die folgendermaßen gefüllt waren:

Ein etwa 15 cm langer Schlauch (Polyäthylen, K 492, Durchmesser außen 3 mm, innen 2 mm) enthielt ein Gel aus 3 molarem KCl und $20 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ Agar Agar und stellte damit einen relativ guten Leiter dar. Um zu verhindern, daß das hochkonzentrierte KCl in die Peritonealhöhle oder in das Perfusat gelangen konnte, wurde ein 2 cm langes Endstück aus Polyäthylen, (K493, Durchmesser außen 4 mm, innen 3 mm) aufgesetzt. Dieses enthielt ein Gel aus Perfusionslösung (Tab. III, Nr. 5) und $20 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ Agar Agar. Die differenten Elektroden mit den aufgesetzten Endstücken wurden mittels eingebundener T-Stücke mit dem Perfusat im Darmlumen in Verbindung gesetzt. Die Bezugs elektrode wurde in den eröffneten Bauchraum gesteckt. Somit wurde die transepitheliale Spannung zwischen Peritonealflüssigkeit und Lumenperfusat abgegriffen und auf einem Schreiber (Typ AK 60, Fa. Rikadenki Electronics GmbH, Freiburg) fortlaufend registriert. Der Eingangswiderstand des Schreibers betrug 100 M Ohm.

2.10 Messung des Volumentransports

Für die Messung des Volumentransports wurde die Perfusionslösung mit radioaktiv markiertem ^{14}C -PEG-4000 (Tab. III, Nr. 6), das im Darm nicht resorbiert wird, versetzt. Die Perfusionslösung hatte folgende Zusammensetzung ($\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$): NaCl 57.5; KCl 2.5; NaHCO_3 15; PEG-4000 0.625. 40 ml dieser Lösung wurden mit ca. $5 \mu\text{Ci } ^{14}\text{C}$ -PEG-4000, gelöst in aqua dest, versetzt (s. auch Tab.

III, S. 27). Für die Probenentnahme war im Perfusionssystem, unmittelbar am analen T-Stück, ein Gummischlauch zwischengeschaltet. Er verhinderte, daß bei der Punktion mit einer Spritzenkanüle ein Leck entstehen konnte.

Es wurden folgende Proben entnommen und analysiert

Die erste Probe wurde vor Perfusionsbeginn aus der frisch angesetzten Lösung abgenommen. Nach Spülung des Darms mit der Perfusionslösung (Tab. III, Nr. 5) wurde die markierte Lösung (Tab. III, Nr. 6) perfundiert und 10 bis 15 Minuten nach Perfusionsbeginn die zweite Probe entnommen. Die Menge der entnommenen Proben aus dem Perfusionssystem betrug jeweils 1 ml. Nach jeder Probenentnahme wurde der Flüssigkeitsspiegel im Vorratsgefäß wieder mit frischer Lösung aufgefüllt. Die weiteren Proben wurden in Abständen von 60 oder 90 Minuten abgenommen. Da während des Versuchs der Flüssigkeitsspiegel im Reservoir annähernd konstant war, kann man davon ausgehen, daß der hydrostatische Druck im Darm unverändert blieb.

Von den entnommenen Proben wurden jeweils 100 µl plus 9 ml Instagel (Fa. Packard, Dawners Grove, Illinois, USA) in Zählgläser gefüllt. Die Zählgläser wurden dann für 48 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. Danach wurde die Radioaktivität dieser Proben mit einem Szintillationspektrometer (Tricarb, Fa. Packard) gemessen. Gezählt wurde bis entweder eine Gesamtzahl von 200000 Zerfällen oder 50 Minuten Zählzeit erreicht waren. Durch die Aktivitätsänderung des ^{14}C -PEG-4000 in den Proben war es möglich, die resorbierte Flüssigkeitsmenge zu bestimmen. Die Berechnungsformel wird im Anhang 2 erörtert.

2.11 Messung des Elektrolyttransports

Die Natrium- und Kaliumkonzentrationen der frisch angesetzten Darmlösung und der entnommenen Darmproben wurden flammenphotometrisch (Flammenphotometer Typ IL 343, Fa. Instrumentation Laboratory, Lexington, Ma, USA) ermittelt. Aus der Konzentrationsänderung wurde die Transportrate, bezogen auf 1 cm^2 pauschale Epithelfläche und Stunde, berechnet. Die Darmlänge wurde in situ gemessen. Die pauschale Epithelfläche wurde aus der Darmlänge und einem mittleren Durchmesser von 7 mm errechnet (Fromm 1978, Edmonds 1967).

2.12 Kontrollgrößen

Die Kontrolle der vitalen Funktionen war von der jeweiligen Versuchsdauer abhängig.

Folgende Größen wurden bestimmt: Der mittlere arterielle Blutdruck wurde blutig in der Arteria femoralis (3.1, 3.3, 3.4) gemessen.

Die Körpertemperatur wurde mittels einer Sonde, die während des Versuchs im Bauchraum lag, überwacht.

Die Urinausscheidung wurde gemessen und die Infusionsrate entsprechend bilanziert. Die Urinausscheidung wurde gleichzeitig als Indiz für das Eintreten einer Wasserdiurese herangezogen. Bei Versuchen von kurzer Dauer war die Urinausscheidung nicht meßbar. Auf die Bestimmung der Urinbestandteile mußte hier verzichtet werden. Bei einigen Versuchen wurden außer den oben genannten Parametern auch die Plasmaosmolalität und der Hämatokrit bestimmt.

2.13 ADH-RIA-Bestimmung

ADH-Bestimmung im Plasma

Die quantitative Bestimmung von ADH in Plasmaproben wurde freundlicherweise von Frau Busch von der Arbeitsgruppe Prof. K. Kirsch, Physiologisches Institut der FU-Berlin, mit Hilfe eines Radio-Immuno-Assays ausgeführt. Das Plasma wurde mit Aceton und Petroläther extrahiert und der Extrakt eingetrocknet. Der Rückstand wurde mit einer definierten Menge Assay-Puffer aufgenommen und das ADH darin radioimmunologisch bestimmt. ADH-Antikörper vom Kaninchen und ¹²⁵Jod-markiertes ADH waren kommerzieller Herkunft. Die Trennung des freien vom gebundenen Jod-Hormon erfolgte

mit Hilfe von Kohle-Adsorption. (pers. Mitteilung I. Busch,
Berlin, vom 6.7.1982)

3 ERGEBNISSE

3.1 ADH-Konzentration im Plasma nach Narkose und Operation (Kollektive I-VI)

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der acht Kollektive (I-VIII) dargestellt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist der Tab. II, S. 19 zu entnehmen. Die Kollektive VII und VIII dienten der Kontrolle der ADH-Bestimmungen:

Ratten mit hereditärem Diabetes insipidus vom Stamm Brattleboro (B) wurden gleichen Versuchsbedingungen unterworfen wie Wistar-Ratten. Da von Brattleboro-Ratten bekannt ist (Valtin & Schroeder 1964, Valtin 1967), daß sie kein ADH ausschütten können, durfte sich im Plasma dieser Ratten kein ADH finden. Die Dauer der Narkose und das Ausmaß der operativen Eingriffe nahm in den Gruppen I bis VI zu. Die Daten der Tab. II lassen folgende Aussagen zu:

1. Die im wachen Zustand dekapitierten Ratten hatten eine niedrige Plasma-ADH-Konzentration, die sich von der bei Brattleboro-Ratten gemessenen kaum unterschied (Kollektiv I gegen VII).

2. Eine 10 minütige Halothannarkose bewirkte eine Erhöhung der ADH-Plasmakonzentration auf das Fünf- bis Sechsfache (Kollektiv I gegen II).

3. Die Verlängerung der Narkose auf 30 Minuten durch zusätzliche Thiobutabarbitalgabe mit Kanülierung der Arteria femoralis scheint einen weiteren Anstieg der Plasma-ADH-Konzentration bewirkt zu haben; allerdings ist der Unterschied der ADH-Konzentration zwischen den Kollektiven II und III wegen der großen Streuung rechnerisch nicht signifikant.

4. Eine Verlängerung der Narkosezeit auf 60 Minuten und zusätzliche operative Eingriffe, wie das Einlegen eines Venen- und Blasenkatheters, führten zu keiner weiteren Erhöhung der ADH-Plasmakonzentration. (Kollektiv IV gegen III)

5. Nach 4 stündiger Thiobutabarbital-Narkose wurde ein Rückgang der ADH-Plasmakonzentration beobachtet (Kollektiv V gegen IV). Dieser Befund könnte darauf zurückzuführen sein, daß nach abgeschlossener Narkotisierungs- und Operationsphase kein weiterer Reiz zur Aufrechterhaltung einer erhöhten ADH-Sekretion mehr vorhanden war.

6. Kanülierung und Perfusion des Rectums mit den dazugehörigen Eingriffen scheint einen dauerhaften Streß auf die Tiere ausgeübt zu haben, der dazu führte, daß die Ratten einen stark erhöhten ADH-Spiegel aufrecht erhielten (Kollektiv VI gegen I und V).

7. Eine falsch zu hohe ADH-Bestimmung mit dem RIA kann ausgeschlossen werden, da im Rattenplasma von DI-Ratten erwartungsgemäß weder im wachen Zustand noch nach lang dauernder Narkose mit Darm-Operation und -Perfusion eine von null verschiedene ADH-Konzentration nachgewiesen werden konnte. (Kollektiv VII und VIII gegen I und VI)

3.2 Vergleich der Wirkung von Methohexital und Thiobutabarbital auf die ADH-Plasmakonzentration und die Nierenfunktion (Kollektive IX und X)

Bevor die Ergebnisse dargestellt werden, wird in Kürze auf die Versuchsbedingungen hingewiesen:

1. Zwei Kollektive (IX und X, Tab. II, S. 19), bestehend aus je 11 Albino-Wistar-Ratten, wurden in den Versuch genommen.

2. In beiden Kollektiven wurde die Narkose wie bei den Kollektiven II-VIII mit Halothan eingeleitet (1.2.1). Ebenso wurde in beiden Kollektiven die V. jugularis kanüliert, die Harnblase katheterisiert und eine Trachealkanüle gelegt. Die i.v. Infusion war für beide Kollektive gleich und betrug $8.8 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg KGW}^{-1}$. Alle Tiere wurden 4 Stunden nach Narkosebeginn dekapitiert und das Blut für den ADH-RIA aufgearbeitet.

3. Die Ratten des Kollektivs IX bekamen nach Narkoseeinleitung $120 \cdot \text{mg} \cdot \text{kg KGW}^{-1}$ Thiobutabarbital (Tab. III, S. 27, Nr.7) intraperitoneal.

4. Die Ratten des Kollektivs X erhielten nach Einleitung (1.2.1) $68 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg KGW}^{-1}$ Methohexital (Tab. III, Nr. 9) intravenös (1.3.2.2).

Einen Überblick über die Ergebnisse aus den Kollektiven IX und X geben die Tabellen IV und V. Darin sind die Urinkonzentrationen von Na, K und osmotisch wirksamen Teilchen (Na_U , K_U , Osm_U), die Ausscheidungsraten und die Clearances jeweils als Mittelwerte über 4 einstündige Meßperioden angegeben.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Periode	Osm_u mmol.kg^{-1}	Na_u mmol.l^{-1}	K_u mmol.l^{-1}	Na_u/K_u	$\dot{V}_u$ ml.h^{-1}	$\dot{\text{Osm}}_u$ $\mu\text{osm.h}^{-1}$	$\dot{\text{Na}}_u$ $\mu\text{mol.h}^{-1}$	$\dot{\text{K}}_u$ $\mu\text{mol.h}^{-1}$	C_{osm} ml.h^{-1}	$\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ ml.h^{-1}	C_{Na} ml.h^{-1}
I					$0,003$ $\pm 0,003$ $n=11$						
II	1518 ± 95 $n=7$	$75,30$ $\pm 19,59$ $n=6$	$275,1$ $\pm 31,0$ $n=6$	$0,267$ $\pm 0,039$ $n=6$	$0,103$ $\pm 0,028$ $n=11$	280 ± 50 $n=7$	$21,1$ $\pm 11,6$ $n=6$	$41,2$ $\pm 6,9$ $n=6$	$0,19$ $\pm 0,15$ $n=7$	$-0,140$ $\pm 0,12$ $n=7$	$0,04$ $\pm 0,02$ $n=4$
III	598 ± 151 $n=11$	$14,45$ $\pm 3,60$ $n=11$	$60,1$ $\pm 17,8$ $n=11$	$0,281$ $\pm 0,035$ $n=11$	$1,764$ $\pm 0,401$ $n=11$	596 ± 57 $n=11$	$15,2$ $\pm 3,2$ $n=11$	$60,7$ $\pm 10,5$ $n=11$	$2,08$ $\pm 0,19$ $n=11$	$-0,12$ $\pm 0,10$ $n=11$	$0,08$ $\pm 0,01$ $n=7$
IV	235 ± 25 $n=11$	$5,14$ $\pm 2,04$ $n=11$	$33,7$ $\pm 5,2$ $n=11$	$0,139$ $\pm 0,031$ $n=11$	$2,846$ $\pm 0,265$ $n=11$	687 ± 49 $n=11$	$16,7$ $\pm 7,4$ $n=11$	$97,3$ $\pm 18,7$ $n=11$	$2,16$ $\pm 0,17$ $n=11$	$+0,68$ $\pm 0,25$ $n=11$	$0,05$ $\pm 0,01$ $n=7$
(I-II-III-IV) $\bar{x}$					$4,710$ $\pm 0,571$ $n=11$	1371 ± 110 $n=11$	$34,4$ $\pm 13,5$ $n=11$	$180,4$ $\pm 33,1$ $n=11$	$1,58$ $\pm 0,13$ $n=11$	$-0,01$ $\pm 0,14$ $n=11$	$0,05$ $\pm 0,01$ $n=7$

Tab. IV Kollektiv IX :

Elektrolyt- und Wasserausscheidung im Harn unter Thiotubarbital in Abhängigkeit von der Zeit sowie Clearances in verschiedenen Perioden. Perioden I-IV : 1. bis 4. Stunde nach Narkosebeginn

$\text{Cl}_{\text{H}_2\text{O}}$: Freie Wasser-Clearance
 C_{osm} : osmotische Clearance
 K_u : Menge ausgeschiedene K-Ionen im Harn
 Na_u : Menge ausgeschiedene Na-Ionen im Harn
 Osm_u : Menge ausgeschiedene Osmole im Harn
 $\bar{x}$ (I-IV) : Mittelwert von I. bis IV. Periode
 C_{Na} : Natrium-Clearance
 K_u : Kalium-Konzentration im Harn
 Na_u : Natrium-Konzentration im Harn
 n : Anzahl der Versuche
 Na/K : Quotient der Harnkonzentrationen von Na und K
 $\bar{x}$ (I-IV) : gesamte Menge von I. bis IV. Periode

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Periode	Osm_u mosm.kg^{-1}	Na_u mmol.l^{-1}	K_u mmol.l^{-1}	Na_u/K_u	$\dot{V}_u$ ml.h^{-1}	$\dot{\text{Osm}}_u$ posm.h^{-1}	$\dot{\text{Na}}_u$ $\mu\text{mol.h}^{-1}$	$\dot{\text{K}}_u$ $\mu\text{mol.h}^{-1}$	C_{osm} ml.h^{-1}	$\text{C}_{\text{R}_2\text{O}}$ ml.h^{-1}	C_{Na} ml.h^{-1}
I	867 ± 88 $p=0,0002$	$39,20 \pm 7,70$ $p=0,06$	$128,4 \pm 19,1$ $p=7,10^{-5}$	$0,335 \pm 0,006$ $p=0,03$	$0,01 \pm 0,01$ $n.s.$	351 ± 57 $n.s.$	$12,9 \pm 1,6$ $n.s.$	$51,1 \pm 12,8$ $n.s.$	$1,25 \pm 0,14$ $p=0,001$	$-0,59 \pm 0,20$ $n.s.$	$0,105 \pm 0,114$ $p=0,002$
II	184 ± 18 $p=2,10^{-7}$	$4,26 \pm 0,91$ $p=0,01$	$27,7 \pm 5,0$ $n.s.$	$0,199 \pm 0,062$ $n.s.$	$3,15 \pm 0,24$ $n.s.$	612 ± 64 $n.s.$	$14,0 \pm 3,3$ $n.s.$	$102,1 \pm 22,0$ $n.s.$	$1,90 \pm 0,18$ $p=n.s.$	$+1,25 \pm 0,27$ $p=0,001$	$0,096 \pm 0,022$ $n.s.$
III	138 ± 18 $p=0,005$	$3,35 \pm 0,94$ $n.s.$	$25,5 \pm 4,6$ $n.s.$	$0,129 \pm 0,020$ $n.s.$	$3,39 \pm 0,32$ $n.s.$	453 ± 80 $n.s.$	$12,5 \pm 5,5$ $n.s.$	$97,4 \pm 24,7$ $n.s.$	$1,40 \pm 0,21$ $p=0,01$	$+1,99 \pm 0,40$ $p=0,01$	$0,081 \pm 0,034$ $n.s.$
IV											
Σ II-IV											
Σ II-IV											

Tab. V Kollektiv X :

Elektrolyt- und Wasserausscheidung im Iarn unter Methohexital in Abhängigkeit von der Zeit sowie Clearances in verschiedenen Perioden. Perioden I-IV : 1. bis 4. Stunde nach Narkosebeginn

Symbole wie in Tab. IV

Periode 1 begann mit Narkosebeginn. Periode 4 endete mit der Dekapitation. Für die Clearances sind ausserdem die Mittelwerte über die Perioden II-IV angegeben und für die Substanzausscheidung die Gesamtmenge dieser 3 Perioden.

Im folgenden werden die Meßwerte der einzelnen Nierenfunktionsparameter anhand der Abbildungen 2 bis 5 im einzelnen besprochen.

a) Urinfluß ($\dot{V}_U$)

Abb. 2A, die dem Vergleich der Spalte 6 zwischen den Tabellen IV und V entspricht, läßt erkennen, daß die Ratten aus beiden Kollektiven in der ersten Stunde der Narkose praktisch keinen Urin ausschieden. Ab der 2. Stunde wurde eine Urinausscheidung beobachtet, die sich bis zur 4. Stunde kontinuierlich steigerte. Dabei lagen jeweils die Werte aus Kollektiv X (Methohexital) höher als die aus Kollektiv IX (Thiobutabarbital). Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Urins in vier Stunden war dementsprechend bei Ratten unter Methohexital-Narkose höher als bei Ratten unter Thiobutabarbital-Narkose ($7.02 \pm 0,66$ gegen $4.71 \pm 0.57 \text{ ml} \cdot 4 \text{ h}^{-1}$).

Korrespondierend dazu waren Urinosmolalität (Abb. 2B) und die Na- und K-Konzentration im Urin (Abb. 3A und B) bei Thiobutabarbital-Ratten signifikant höher als bei Methohexital-Ratten. (vgl. auch Tab IV und V, Spalten 2-4)

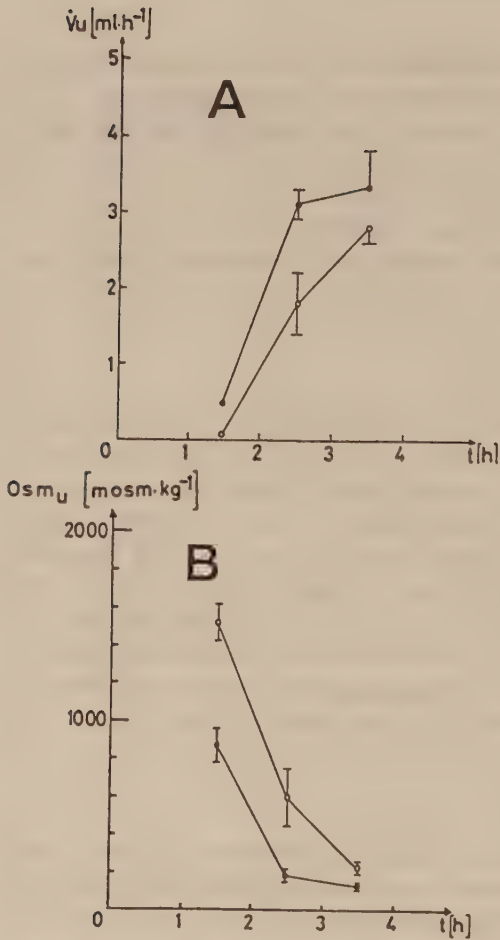


Abb. 2 : Urinfluß (A) und Urinosmolalität (B) unter Methohexital- und Thiobutabarbital-Narkose in Abhängigkeit von der Zeit nach Narkosebeginn. $n = 11$

Abszisse : Zeit (t) ab Narkosebeginn

Ordinate : (A) Urinfluß $\dot{V}_U$ (B) Urinosmolalität Osm_U

• • • : Methohexital-Narkose (Kollektiv X)

○ ○ ○ : Thiobutabarbital-Narkose (Kollektiv IX)

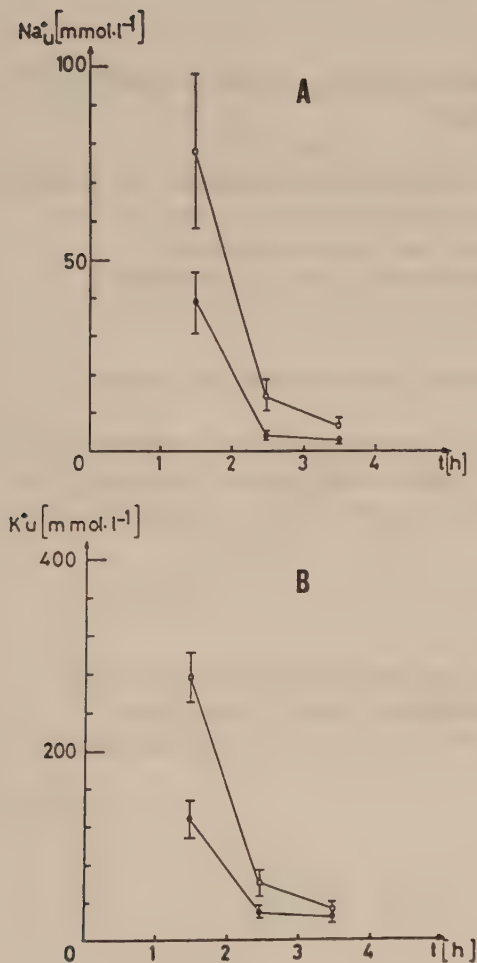


Abb. 3 : Natrium- und Kalium-Konzentration im Urin unter Methohexital- und Thiobutabarbital-Narkose in Abhängigkeit von der Zeit nach Narkosebeginn (Kollektiv IX und X).

Abszisse : Zeit (t) ab Narkosebeginn

Ordinate : (A) Natrium-, (B) Kalium-Konzentration

● ● ● : Methohexital-, ○ ○ ○ : Thiobutabarbital-Narkose

b) Ausscheidungsraten von Na, K und Osmolen
 ($\dot{Na}_U$, $\dot{K}_U$, $\dot{Osm}_U$)

Abbildung 4, die dem Vergleich der Spalten 7-9 zwischen Tabelle IV und Tabelle V entspricht, zeigt, daß die Substanzausscheidung unter den beiden Narkotika Thiobutabarbital und Methohexital nicht signifikant verschieden war.

c) Gesamtausscheidung an Substanzen (Σ (II-IV))

Die Menge der in drei Stunden insgesamt ausgeschiedenen Na- und K-Ionen und der osmotisch wirksamen Teilchen war in beiden Kollektiven gleich (vgl. Tab. IV u. V, Spalten 7-9, letzte Zeile).

d) Clearances

Die osmotische Clearance und die Natrium-Clearance waren zwischen beiden Kollektiven nicht signifikant verschieden. (vgl. Abb. 5B und C, entsprechend Spalten 10 u. 12 der Tab. IV u. V)

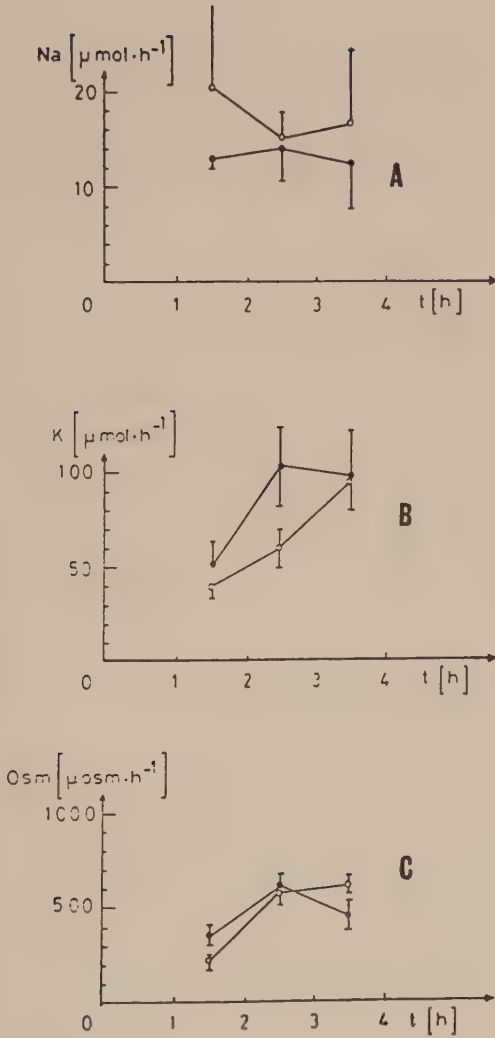


Abb. 4 : Renale Ausscheidung von Soluten innerhalb 1-stündiger Urin-sammelperioden unter Thiobutabarbital (°)-, bzw. Methohexital (•)-Narkose (Kollektiv IX und X).

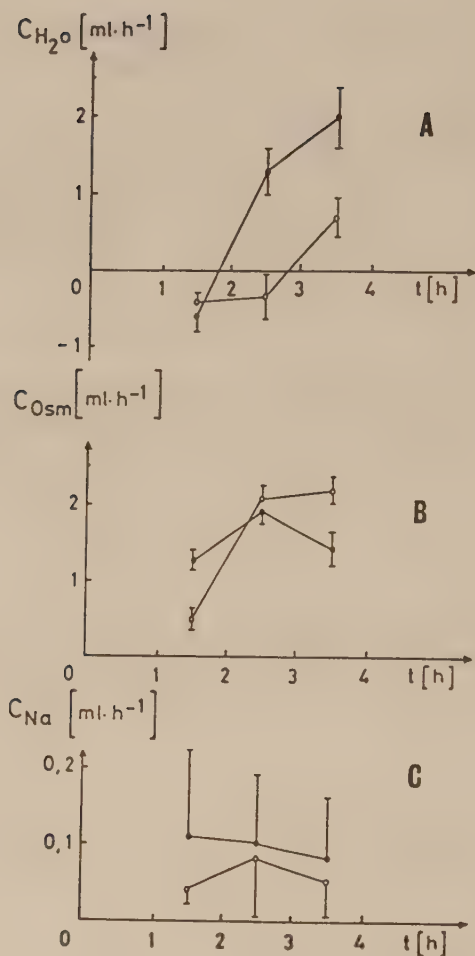


Abb. 5 : Renale Clearances unter Methohexital- und Thiobutabarbital-Narkose in Abhängigkeit von der Zeit nach Narkosebeginn.
 Mittelwerte + SD $n = 11$ (vgl. Tab. IV und V)
 Abszisse : Zeit (t) ab Narkosebeginn
 Ordinate : (A) Freie Wasser-, (B) Osmotische-, (C) Na-Clearance
 • • • : Methohexital-, ○ ○ ○ : Thiobutabarbital-Narkose

Die Freie-Wasser-Clearance (Abb. 5A) war bei Thiobutabarbital-Ratten erst ab der 4. Stunde positiv, d.h. erst 3 Stunden nach Narkosebeginn wurde Wasserdiurese beobachtet. Methohexital-Ratten wiesen dagegen schon ab der 2. Stunde eine Wasserdiurese auf. (vgl. Spalte 11, Tab. IV u. V)

e) ADH-Plasmakonzentration

Die ADH-Konzentration im Plasma (Tab. VI) war nach vierstündiger Narkose, unter Bedingungen, die denen des Kollektivs V entsprachen, unter beiden unterschiedlichen Narkotika nicht signifikant verschieden. Im Rahmen der Meßgenauigkeit entsprachen die Werte dem des Kollektivs V (vgl. Tab. II). Ebenso wenig ergab sich ein Unterschied für die Plasma-Na-Konzentration, die Plasmaosmolalität oder das Körpergewicht.

3.3 Wirkung von exogenem ADH auf die Nierenfunktion unter Methohexital-Narkose

Aus dem Vergleich der vorstehend beschriebenen Ergebnisse der Kollektive IX und X wurde abgeleitet, daß Methohexital gegenüber Thiobutabarbital einen gewissen Vorteil versprach. Daraufhin wurde im nächsten Schritt mit Kollektiv XI zunächst untersucht, ob es auch unter der zusätzlichen Belastung durch eine Darmoperation mit Perfusion möglich wäre, unter Methohexital-Narkose eine Wasserdiurese zu erreichen und ob diese durch Zufuhr von exogenem ADH zu unterbrechen sei. Um das Erreichen einer Wasserdiurese zu erleichtern, wurde in diesem Kollektiv die Elektrolytinfusion auf 4.18 gegenüber vorher $2.2 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$ gesteigert.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus diesem Kollektiv geben Tab. VII und die Abb. 6 und 7 wieder:

Kollektiv	IX	X
	Thiobuta- barbital	Methohexital
KGW	246.0 $\pm$ 5.0	248.5 $\pm$ 4.2
g	n=11	n=11 ns
Osm _p mosm.kg ⁻¹	290 $\pm$ 2 n=11	292 $\pm$ 2 n=11
Na _p mmol.l ⁻¹	145.4 $\pm$ 3.4 n=7	146.2 $\pm$ 3.3 n=9 ns
ADH _p pg.ml ⁻¹	9.03 $\pm$ 1.97 n=5	13.30 $\pm$ 5.47 n=4 ns

Tab. VI: Einfluß des Narkotikums auf die ADH-Plasmakonzentration: Vergleich von Thiobutabarbital und Methohexital. Alle Werte am Ende der 4 stündigen Narkosedauer.

ns: nicht signifikant, d.h. P größer als 0.05 für Kollektiv X gegen IX

	Kontrolle	Test	Rückkontrolle
Meßzeitraum	Letzte Stunde ADH- Gabe	2. Stunde der ADH- Gabe	2. Stunde nach Absetzen von ADH
Zeit nach Narkose- beginn Minuten	158.5 $\pm$ 12.7	288.0 $\pm$ 32.5	367.8 $\pm$ 31.7
Konzentrationen im Urin			
Osm. mosm.kg ⁻¹	200.6 $\pm$ 31.3 P ₁ : 0.0003	1007.3 $\pm$ 145.7 P ₂ : 0.001	138.7 $\pm$ 13.7 P ₃ : ns
Na mmol.l ⁻¹	19.02 $\pm$ 10.13 P ₁ : 0.002	188.1 $\pm$ 37.76 P ₂ : 0.002	23.68 $\pm$ 12.08 P ₃ : ns
K mmol.l ⁻¹	34.3 $\pm$ 4.3 P ₁ : 0.006	154.9 $\pm$ 34.1 P ₂ : 0.002	15.3 $\pm$ 2.5 P ₃ : ns
Ausscheidungsraten			
$\dot{V}_U$ ml.h ⁻¹	4.32 $\pm$ 1.15 P ₁ : 0.04	1.44 $\pm$ 0.36 P ₂ : 0.005	5.04 $\pm$ 1.0 P ₃ : ns
$\dot{Osm}_U$ μ osm.h ⁻¹	718.5 $\pm$ 127.7 P ₁ : ns	1307.6 $\pm$ 305.5 P ₂ : 0.012	285.9 $\pm$ 127.0 P ₃ : 0.037
$\dot{Na}_U$ μ mol.h ⁻¹	57.6 $\pm$ 27.8 P ₁ : 0.039	296.1 $\pm$ 96.6 P ₂ : ns	113.4 $\pm$ 61.9 P ₃ : ns
$\dot{K}_U$ μ mol.h ⁻¹	130.5 $\pm$ 26.5 P ₁ : ns	186.6 $\pm$ 44.5 P ₂ : 0.037	73.3 $\pm$ 15.9 P ₃ : ns

Tab. VII : Wirkung einer Infusion von 0.173 ng.kgKGH⁻¹.min⁻¹ (20 μ U.min⁻¹)
ADH auf die renale Wasser- und Elektrolytausscheidung unter
Methohexital-Narkose in Wistar-Ratten (Kollektiv XI).

ns : P₁, P₂, P₃ größer als 0.05

P₁, P₂, P₃ : Signifikanz der Verschiedenheit von Kontrolle
gegen Test (P₁), Test gegen Rückkontrolle (P₂)
und Kontrolle gegen Rückkontrolle (P₃)

a) Unter Methohexital-Narkose kam es in der 3. Stunde nach Narkosebeginn zu einer Wasserdiurese; die Urinosmolalität war niedrig ($200 \text{ mosm} \cdot \text{kg}^{-1}$), die Harnausscheidung hoch ($4.3 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} = 14.4 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg KGW}^{-1}$; Dementsprechend niedrig waren die Urinkonzentrationen von Na und K (vgl. Abb. 6 und 7).

b) Die unter a beschriebene Wasserdiurese war durch i.v. Infusion von $67.6 \text{ } \mu\text{U ADH} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg KGW}^{-1}$ ($= 0.173 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg KGW}^{-1}$, entsprechend ca. $20 \text{ } \mu\text{U} \cdot \text{min}^{-1}$ pro Ratte) zu unterbinden: Es kam zu einer Abnahme der Volumenausscheidung auf $1/3$ und einem Anstieg der Urinosmolalität auf das Fünffache nach einstündiger ADH-Infusion (Abb. 6, A und B).

c) Die Wasserdiurese unter Methohexital-Narkose war reproduzierbar, denn nach Absetzen der ADH-Infusion trat sofort wieder der Zustand der Wasserdiurese ein.

d) Die gewählte ADH-Dosis hatte keinen Einfluß auf den Blutdruck und die transepitheliale PD (Abb. 8).

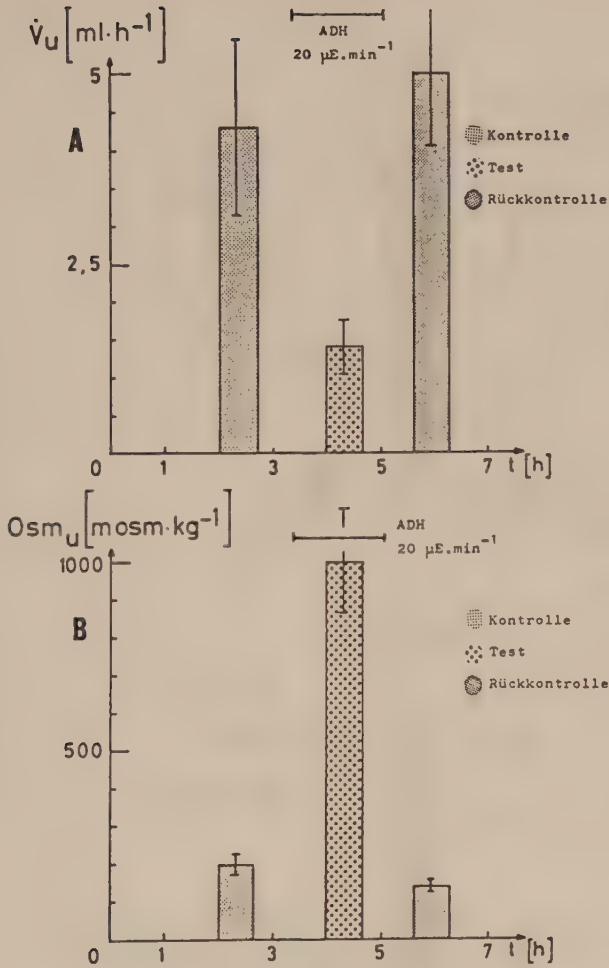


Abb. 6 : Wirkung einer Infusion von 20 $\mu\text{U} \cdot \text{min}^{-1}$ ADH auf die Harnausscheidung und Harnosmolalität unter Methohexitalnarkose (Kollektiv XI).
 Abszisse : Zeit (t) ab Narkosebeginn
 Ordinate : Harnfluß (A), Harnosmolalität (B)

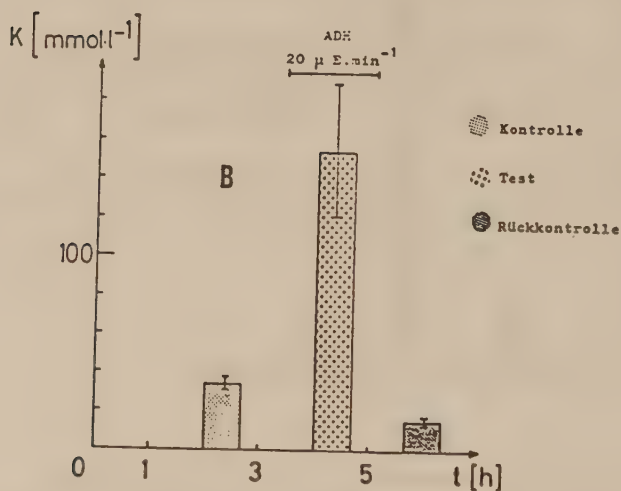
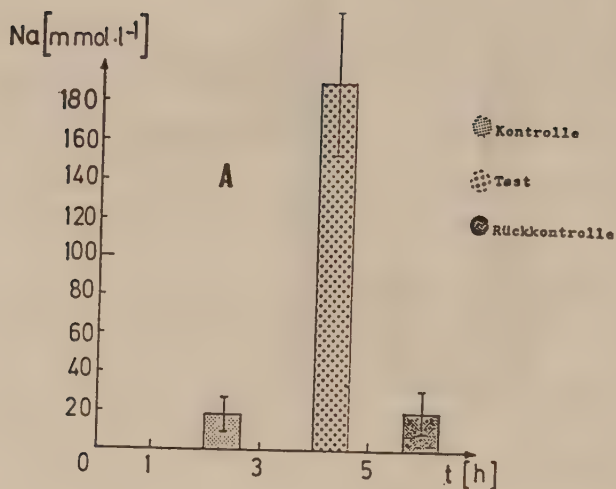


Abb. 7 : Wirkung einer Infusion von 20 μ U.min⁻¹ ADH auf Na- und K-Konzentration im Harn unter Methohexitalnarkose (Kollektiv XI)
 Abszisse : Zeit (t) ab Narkosebeginn
 Ordinate : Na- und K-Konzentration

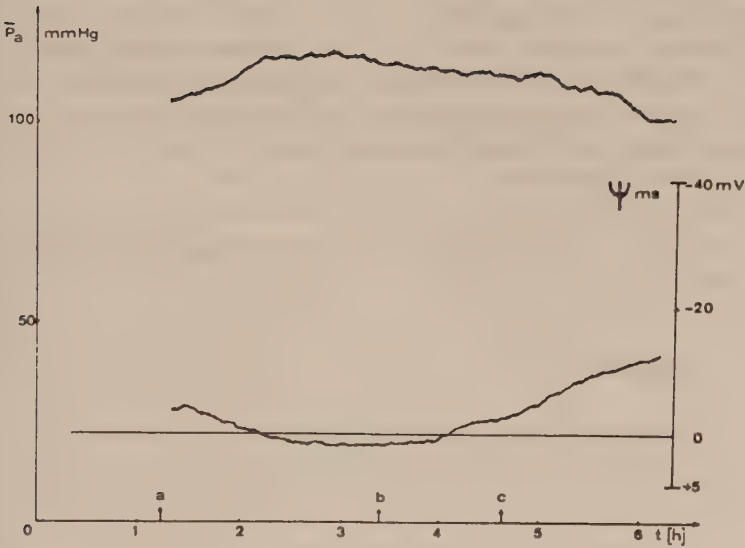


Abb. 8 : Originale Registrierungen des mittleren arteriellen Blutdrucks $\bar{P}_a$ (oben) und der rectalen transepithelialen Potentialdifferenz Ψ_{ms} (unten) im Laufe eines typischen Experimentes aus Kollektiv XI.

$t=0$: Narkosebeginn

a : Ende der operativen Eingriffe

b : Beginn der ADH-Infusion (Lösung.Nr.10)

c : Ende der ADH-Infusion

3.4 Vergleich der Wirkung von ADH auf die Nierenfunktion und den Salz-Wasser-Transport im Rectum derselben Tiere unter Methohexital-Narkose

Die Versuchsbedingungen in dem Kollektiv XII (vgl. Tab. I und II) waren die gleichen wie im vorigen Abschnitt beschrieben. Lediglich wurde hier die Darmperfusionslösung mit ^{14}C -PEG-4000 markiert und die Konzentrationsänderung von Na, K und Osmol auf Nettofluxe (J^n) ausgewertet. Die Infusion wurde der Urinausscheidung angepaßt und entsprechend bilanziert.

Eine Übersicht der Ergebnisse aus Kollektiv XII gibt Tab. VIII.

Meßzeitraum	letzte Std. vor ADH- Gabe	2. Std. der ADH- Gabe	2. Std. nach Ab- setzen von ADH
Beginn der Meß- periode min. nach Narkose- einleitung	210.3 $\pm$ 4.0	345.0 $\pm$ 27.8	385 *
Nierenfunktion: $\dot{V}_U$ ml $\cdot$ h ⁻¹	2.63 $\pm$ 0.15	1.30 $\pm$ 0.61	2.31 *
Osm_U mosm.kg ⁻¹	251 $\pm$ 22	1164 $\pm$ 192 P: 0.0003	158 *
$\dot{Na}_U$ mmol $\cdot$ l ⁻¹	19.1 $\pm$ 15.9	191.9 $\pm$ 77.5 P: 0.05 n= 3	14.6 *
$\dot{K}_U$ mmol $\cdot$ l ⁻¹	51.3 $\pm$ 0.5	174.3 $\pm$ 49.7 P: 0.03 n= 3	19.5 *
Transport im Rectum J_v μ l $\cdot$ cm ⁻² $\cdot$ h ⁻¹	48.1 $\pm$ 3.6	40.6 $\pm$ 7.3 ns	34.25 *
J_{Na} μ mol $\cdot$ cm ⁻² $\cdot$ h ⁻¹	0.72 $\pm$ 0.56	2.40 $\pm$ 0.35	0.89 *
J_K μ mol $\cdot$ cm ⁻² $\cdot$ h ⁻¹	- 0.58 $\pm$ 0.15	- 0.52 $\pm$ 0.14 ns	- 1.79 *
J_{Osm} μ osm $\cdot$ cm ⁻² $\cdot$ h ⁻¹	2.52 *	3.08 *	-

Tab. VIII : Vergleich der Wirkung einer Infusion von 0.173 ng.kgKGW⁻¹.min⁻¹ (20 μ U.min⁻¹ pro Ratte) ADH auf die renale Wasser- und Elektrolyt ausscheidung mit der auf transepitheliale Transportraten im Rectum der selben Tiere unter Methohexital-Narkose.
Anzahl der Versuche (n), wenn nicht anders angegeben, gleich 4
* : Werte eines Einzelversuchs ns : P größer als 0.05

Mit den gewonnenen Daten können folgende Aussagen gemacht werden:

a) Das Verhalten der Diurese und die Wirkung der Infusion von ADH waren die gleichen wie in Kollektiv XI. Einschränkend muß gesagt werden, daß für die Rückkontrollen in Kollektiv XII nur ein einzelner Versuch auswertbar war, sodaß diese Zahlen lediglich den Wert von Tendenzanzeigen haben.

b) Am Rectum derselben Tiere war zur selben Zeit, in der die ADH-Wirkung auf die Nieren nachgewiesen wurde, keine signifikante Veränderung der Netto-Transporte für Volumen oder K zu beobachten. Eine Aussage über Netto-Osmol-Transport ist nicht möglich, da nur das Ergebnis eines Einzelversuchs vorliegt. Der Nettotransport von Na war unter ADH signifikant auf das mehr als Dreifache erhöht.

c) Rectumepithel und Sammelrohrepithel verhalten sich gegenüber ADH wahrscheinlich verschieden.

4 DISKUSSION

4.1 Endogene ADH-Sekretion im Experiment

Die erste Frage, die durch die hier vorgelegte Arbeit beantwortet werden sollte, lautete: Gibt es eine Narkose, unter der an der intakten Normal-Ratte Operationen und Experimente am Darm ausgeführt werden können, ohne daß es dabei zu einem Anstieg der ADH-Plasmakonzentration kommt? Diese scheinbar einfache Frage verlangt bei genauer Betrachtung die Beantwortung folgender drei spezielleren Fragen:

1.: Welche Narkoseform führt nicht schon per se - auch ohne operative Eingriffe - zu einer erhöhten ADH-Ausschüttung?

2.: Ist es wahr, daß "Streß", insbesondere intraoperativer Streß, mit einem Anstieg der ADH-Plasmakonzentration verknüpft ist?

3.: Unterscheiden sich verschiedene Narkoseformen im Hinblick auf die Ausschüttung von ADH unter Operationsstreß?

4.1.1. Narkose und ADH

Nach dem gegenwärtigen Stand der Literatur "ist es nicht gerechtfertigt anzunehmen, daß Anästhetica als eine Substanzklasse oder bestimmte Gruppen von Anästhetica, wie z. B. Barbiturate, die Steuerung der ADH-Sekretion oder die renale Wasserausscheidung in einer direkten und vorhersagbaren Weise beeinflussen" (Bie 1980). Diese Aussage schließt allerdings definierte Wirkungen spezifischer Narkotika auf die ADH-Plasmakonzentrationen oder die ADH-Wirkung nicht aus. Nur sind die publizierten Befunde

über unterschiedliche Narkotika und die Wirkung an unterschiedlichen Spezies z.T. widersprechend:

Chloralose-Anästhesie soll am Hund zu keiner ADH-Plasma Erhöhung führen (Bie 1980), an der Ratte dagegen zu einem "mäßigen Anstieg" (Aziz & Forsling 1979).

Halothan soll bei der Ratte zu einem "mäßigen Anstieg" um ungefähr einen Faktor 4 führen (Aziz & Forsling 1979); beim Menschen wurde von Moran et al. (Moran et al. 1964) keine Erhöhung unter Halothan-N₂O-O₂ Thiopental-Narkose gesehen, während Oyama et al. (1971) nach eineinhalb Stunden unter Halothan-N₂O-O₂-Pentobarbital einen Anstieg auf das 2.7-fache des Ausgangswertes fanden..

Opiate wie Morphin in analgetischer Dosierung oder β -Endorphin sollen am Kaninchen (Weitzman et al. 1977) und an der Ratte (Aziz & Forsling 1979) die ADH-Sekretion stimulieren. Eine neuere Arbeit berichtet, daß intracerebroventriculär verabreichtes Morphin in hohen Dosen kurzzeitig stimulierend, in niedriger Dosis langfristig hemmend auf die ADH-Freisetzung in der Ratte wirkt (Aziz et al. 1981). Letzteres wurde auch durch Einzelzellableitungen an neurosekretorischen Ganglienzellen des Nucleus supraopticus beobachtet (Serata 1980).

Von den Barbituraten soll das Pentobarbital an der Ratte keine Wirkung auf ADH_p haben (Aziz & Forsling 1979); Thiobarbiturate sollen entweder keine bis geringe Wirkung auf ADH_p haben (Thiopental: Mensch (Miltenberger & Moran 1963); Thiobutabarbitat: Ratte (Wirz 1957)), oder aber die periphere Wirkung von ADH hemmen (Hundeniere, Froschhaut: (Hadfield et al. 1969)).

Äthanol soll die zentrale Ausschüttung von ADH hemmen (Eisenhoffer & Johnson 1982) und die intrahepatische und intravasale ADH-Inaktivierung steigern (Aziz & Schmidt 1976).

Äther-Anästhesie (Diäthyl-Äther) schließlich führte in Versuchen an der Ratte bei Husain et al. (1975) nicht zu einer ADH_p -Erhöhung, bei Brennan et al. (1975) jedoch zu einem Anstieg auf das 4.7-fache. Allerdings beobachteten Oyama & Kimura (1970) am Menschen ein Abklingen anfänglich erhöhter ADH_p -Werte bei andauernder Diäthyl-Äther-Narkose ohne Operation. Das spricht dafür, daß andere Faktoren als das Anästhetikum bei diesen Narkosen den transienten ADH_p -Anstieg ausgelöst hatten.

Angesichts dieses Spektrums von Befunden erschien es nicht aussichtslos nach einer Narkoseform zu suchen, die an der Ratte eine Langzeit-Anästhesie ohne ADH Erhöhung ermöglichte. In Vorversuchen wurde probiert, die speziell für die Bedürfnisse von Risikonarkosen in der Human-Medizin entwickelte Neuroleptanalgesie (NLA) für Rattenexperimente zu adaptieren. Bei der NLA wird die Kombination eines Neuroleptikums (z.B. Dihydrobenzperidol (DHBP) mit einem Analgetikum (z.B. das synthetische Opiat Fentanyl) i.v. infundiert. Diese Narkoseform gilt als gut steuerbar und hat am Menschen im Vergleich zu anderen Narkoseformen nur geringe depressorische Wirkung auf Kreislauf und Atmung. Von Ishihara et al. (1978) war insbesondere berichtet worden, daß unter NLA - im Gegensatz zu anderen Narkoseformen - beim Menschen ADH_p intraoperativ nicht signifikant ansteigt. Von DHBP war gezeigt worden, daß es keine Nierenwirkung hat (Kaczmarczyk et al. 1972); Fentanyl war zwar nicht untersucht; es konnte aber angenommen werden, daß es bei der wegen seiner hohen analgetischen Wirksamkeit niedrigen Dosierung ohne Einfluß auf die ADH -Sekretion sein würde (Aziz & Forsling 1979). Die Erfahrungen mit der NLA waren insofern negativ, als sich ihre therapeutische Breite an der Ratte als so gering erwies, daß es schwierig war, bei lang dauernden Experimenten stabile Kreislaufbedingungen aufrechtzuerhalten. Die Vorversuche wurden daher

abgebrochen; die dabei gewonnenen Resultate und Erfahrungen sind im Anhang 1 dokumentiert.

Als weitere Narkoseform wurde daraufhin die ebenfalls gut steuerbare Infusionsnarkose mit dem "Ultrakurznarkotikum" Methohexital gewählt*. Von dieser Substanz war einerseits aus Versuchen am Hund geschlossen worden, daß sie möglicherweise die zentrale Ausschüttung von ADH hemmen könnte (Kuhl et al. 1978). Dasselbe läßt sich aus den bereits erwähnten Ableitungen an neurosekretorischen Ganglienzellen des Nucleus supraopticus schließen (Serata 1980); andererseits war aber in Experimenten an der Krötenhaut (Grosso & Sousa 1979) und Krötenharnblase (Levine et al. 1976, Levine et al. 1980, Kachadorian et al. 1977) gefunden worden, daß Methohexital in pharmakologisch wirksamer Konzentration die ADH-abhängige Änderung der hydraulischen Leitfähigkeit sowie die ADH abhängigen Änderungen der Adenylatcyklase und der Membranpartikel-Aggregation behindere. Daraus war auf eine Hemmung des peripheren ADH-Effektes durch Methohexital zu schließen.

Aus dem ersten Teil der hier vorgestellten Experimente ergeben sich folgende Antworten auf die Frage nach der Wirkung der Narkose allein auf die ADH-Ausschüttung und Wirkung (vgl. Tab. II):

Der Prozeß der Narkotisierung mit Halothan führte bereits zu einer akuten Erhöhung des ADH_p um den Faktor 6. In diesem Ergebnis stimmen also die hier vorgestellten Experimente annähernd mit denen von Aziz und Forsling (1979) überein, in denen unter vergleichbaren Bedingungen ein

* Na-Salz der dl-1-Methyl-5allyl-5-(1-Methylpentoynyl-2)-Barbitursäure (Brevimytal^R, Eli Lilly, Giessen)

Anstieg um einen Faktor 4 gefunden worden war. Die anschließende Applikation von Thiobutabarbitol führte in den Versuchen dieser Arbeit zu einem weiteren Anstieg auf insgesamt das ca. 12-fache des Anfangswertes. Dieser weitere Anstieg ist allerdings wahrscheinlich weniger der Narkosesubstanz selbst als der zu ihrer Infusion vorgenommenen Anlage eines Femoralarterienkatheters zuzurechnen; denn nach 4 Stunden ohne weitere Manipulation war ADH_p trotz Fortbestehens der Narkosewirkung auf das nur Dreifache des Ausgangswertes abgefallen. Hieraus kann geschlossen werden, daß eine Halothan-eingeleitete Thiobutabarbitol-Narkose bei Ratten vermutlich nicht durch direkte Wirkung der Narkotika zu einer dauerhaften ADH -Sekretionssteigerung führt, daß sie allerdings wohl auch nicht gegen "Operationsstreß" unter der Narkose vollständig abzuschirmen vermag. Vermutlich sind es also bereits die notwendigerweise mit der Narkose verknüpften Manipulationen, wie "handling", Injektion, Katheter etc., die zu dem vorübergehenden ADH_p -Anstieg führen (vgl. dazu unten: ADH und Operation).

Eine Halothan-eingeleitete Methohexital-Narkose scheint sich in dieser Hinsicht von der Thiobutabarbitol-Narkose nicht zu unterscheiden, denn die ADH_p -Konzentration war hier nach 4 stündiger Narkose ohne Darm-Operation nicht signifikant verschieden von der unter Thiobutabarbitol (Tab. II, Kollektiv X gegen V).

Aus den hier vorgestellten Befunden ergibt sich daher die Vermutung, daß die kurzfristige Anwendung von Halothan zur Narkoseeinleitung und die Dauer-Narkose entweder mit Thiobutabarbitol oder mit Methohexital bei der Ratte nicht per se zu einem Anstieg der ADH_p -Konzentration führen.

4.1.2 "Streß" und ADH

Nach Befunden von Brennan et al. (1975) und Husain et al. (1975) muß es zumindest als zweifelhaft gelten, ob bei der Ratte jede Form von Streß, insbesondere von solchem, der ausreicht, die Ausschüttung von Corticosteron* zu stimulieren, automatisch auch zu einer Erhöhung des ADH_p führt. Die genannten Autoren untersuchten folgende Formen von Streß: I. p. Injektion von isoosmolaler NaCl-Lösung ($2 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g KGW}^{-1}$); Äther-Narkose; Eintauchen ins Wasser für 45 s, forcierte Arbeit im Laufrad für 3 min, Lärm durch Hämmern auf den Käfig für 3 min; Elektroschock am Schwanz; manuelles Festhalten. Lediglich die beiden letzten Streßformen führten dabei zu Erhöhungen des ADH_p . Andererseits ist mehrfach berichtet worden, daß Bauch-Operationen, insbesondere dabei das Ziehen am Mesenterium, bei Menschen (Miltenberger & Moran 1963; Oyama & Kimura 1970; Oyama et al. 1971; Sinnatamby et al. 1974; Philbin & Coggins 1978) und Hunden (Bonjour & Malvin 1970; Ukai et al. 1968) zu starken Erhöhungen des ADH_p führen. Ebenso gilt intra- und postoperativer Schmerz als ein Stimulans für ADH-Ausschüttung beim Menschen (Kendler et al. 1978). Eine Übersicht über den Einfluß verschiedener Streßfaktoren auf ADH_p nach Literaturdaten gibt Tab. IX.

* das einzige Glucocorticoid der Ratte

Tab IX : Einfluß von Streßfaktoren auf die ADH-Plasmakonzentration. Für die Umrechnung der Originalangaben der Autoren in $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$ wurde derselbe Faktor wie in Tab. X angegeben verwendet.

Spezies	Streifart	Steuerungs- Faktor	Methode	Autor und Jahr	Kontrolle $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$	Streß $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$
Ratte	Elektroschock "Handling"	55 32.1	RIA RIA	Husain 75 Husain 75	1.69 ± 0.28 1.69 ± 0.28	93.0 ± 35.8 54.2 ± 16.5
Ratte	Eintauchen ins Wasser	1	RIA	Brennan 75	1.3 ± 0.4	Kein Effekt
Ratte	Aether	1 1.1	RIA RIA	Brennan 75 Brennan 75.	1.3 ± 0.4 1.8 ± 0.2	0.9 ± 0.4 1.9 ± 0.2
Ratte	0.9 % NaCl i.p. 3 M NaCl i.p.	6.2	RIA	Brennan 75	1.9 ± 0.3	11.8 ± 2.5
Hund	Gastrektomie	8.7	Bioa	Ukal 68	5.9 ± 1.3	51.2 ± 25.6
Hund	Laparotomie Kleine Op.	38.7 4.3	RIA RIA	Bonjour 70 Bonjour 70	2.3 ± 0.3 2.3 ± 0.3	88.5 ± 30.3 10.0
Mensch	Laparotomie	20.9	Bioa	Miltenberger 63	9.3	194.1
Mensch	Oberbauch Op. Unterbauch Op.	38.8 17.5	Bioa Bioa	Moran 64 Moran 64	2.2 1.45	85.4 25.4
Mensch	Bauch Op.	12	RIA	Oyama 70	7.4 ± 3.3	88.3 ± 30.0
Mensch	Bauch Op.*	7.4	RIA	Oyama 71	$7.2 \pm$	53.5
Mensch 1	offene Herz Op.	34	RIA	Philbin 78	3	102 ± 29
Mensch 2	offene Herz Op.	14.2	RIA	Philbin 78	3	42.6 ± 25
Mensch 3	offene Herz Op.	4.8	RIA	Philbin 78	3	14.5 ± 7
Mensch	Schmerz Rauchen	3.8 2.0	RIA RIA	Kendler 78 Kendler 78	1.4 ± 0.4 2.0	5.3 ± 1.1 $4.1 \pm$

Die hier vorgestellten Daten sind mit dem Konzept vereinbar, daß auch bei Ratten die operativ aktiven Phasen des Experiments der wesentliche Faktor für eine ADH-Ausschüttung sind:

Die ADH_p -Kontrollwerte lagen im Bereich der von anderen Autoren angegebenen Normalwerte (vgl. Tab. X), obwohl die Rattenkäfige vor dem Versuch in einem belebten Labor standen. Zwar wurde, wie oben beschrieben (vgl. 2.2.1) die Einleitung der Narkose ohne "handling" und bewußt schonend vorgenommen. Auch wurden Carotis-Katheter vermieden, da sich in der Literatur der Hinweis findet, daß Carotiden-Okklusion zum Anstieg der ADH-Freisetzung führe (Hata & Miura 1974). Aber bei hoher Empfindlichkeit der ADH-Sekretion gegen äußere Störungen hätten doch eher erhöhte Werte erwartet werden können.

Die Befunde der hier vorgestellten Experimente passen demnach zu den zitierten Angaben der Literatur:

Die Kontrollwerte waren trotz der unvermeidbaren Unruhe vor der Narkoseeinleitung so niedrig wie die anderer Autoren, was für den geringen Einfluß solcher Streßfaktoren wie z.B. Lärm, Zugluft, Vibration etc. spricht. Die Erhöhungen in den Kollektiven II-IV waren offenbar korreliert zu den kleinen operativen Maßnahmen und transient, wenn nach der Anfangsphase nicht weiter operiert wurde (vgl. Koll. V, IX, X und Tab. II). Eine Darm-Operation mit Perfusion scheint dagegen einen dauernden Reiz auf die ADH-Sekretion dargestellt zu haben (Koll. VI, Tab. II), in Übereinstimmung mit den o.g. Beobachtungen bei Bauch-Operationen an Menschen und Hunden.

Spezies	umgerechnete Werte $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$	Methode	Autoren und Jahr	Originalangaben der einzelnen Autoren
Ratte	5.1	RIA	Dicker 64	$2 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$
Ratte	4.4 ± 0.3	RIA	Moehring 75	$4.4 \pm 0.3 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$
Ratte	1.7 ± 0.3	RIA	Husain 75	$1.7 \pm 0.3 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$
Ratte	1.3 ± 0.4	RIA	Brennan 75	$1.3 \pm 0.4 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$
Ratte	2.5 a.m. 4.5 p.m.	RIA	Moehring 78	$2.5 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 4.5
Ratte	$2.6 \pm 0.5 \text{ W}$ $37.2 \pm 5.1 \text{ S}$	RIA	Zbuzek 79	$1.0 \pm 0.2 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$ 14.5 ± 2.0
Ratte	2.8 ± 0.85	RIA	Aziz 79	$1.1 \pm 0.33 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$
Ratte	2.5	RIA	diese Arbeit	
Hund	$2.3 \pm 0.3 \text{ hy}$ $4.4 \pm 0.3 \text{ dh}$	Bioa	Bonjour 70	$0.9 \pm 0.1 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$ 1.7 ± 0.1
Hund	1.5 - 2.5	RIA	Bie 80	$0.6 - 1.0 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$
Mensch	9.2	Bioa	Miltenberger 63	$3.6 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$
Mensch	4.3	Bioa	Heller 66	$1.7 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$
Mensch	2.8	Bioa	Moran 64	$1.1 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$
Mensch	5.9 ± 1.3	Bioa	Ukai 68	$2.3 \pm 0.5 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$
Mensch	7.4 ± 3.3	RIA	Oyama 70	$2.9 \pm 0.9 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$
Mensch	7.2	RIA	Oyama 71	$2.8 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$
Mensch	$1.4 \pm 0.8 \text{ hy}$ $5.4 \pm 3.3 \text{ dh}$	RIA	Robertson 73	$1.4 \pm 0.8 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 5.4 ± 3.3
Mensch	2.4 ± 0.3	RIA	Kendler 78	$1.9 \pm 0.3 \text{ pmol} \cdot \text{l}^{-1}$
Mensch	3	RIA	Philbin 78	$3 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$

Tab. X : Normalwerte von ADH im Plasma verschiedener Spezies.

Die Originalangaben der einzelnen Autoren sind mit Hilfe des Umrechnungsfaktors $1 \mu\text{U} = 2.56 \text{ pg}$ (Labhardt 1978) auf $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$ Plasma umgerechnet.

a.m : 10 h ; p.m : 13 h ; dh : dehydriert ; hy : hydriert
S : Sommer ; W : Winter ; RIA : Radioimmunoassay ; Bioa : Bioassay

4.1.3 Unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener Narkoseformen

Zur Beantwortung der Frage, ob unterschiedliche Narkotika verschieden stark gegen den in diesen Experimenten unvermeidbaren Operationsstreß abschirmten - jedenfalls im Hinblick auf die ADH-Freisetzung -, kann hier nur der Vergleich zwischen Thiobutabarbital und Methohexital herangezogen werden:

Wie Abb. 5, S. 44 zeigt, war es zwar unter beiden Narkotika möglich, in der 4. Stunde nach Narkosebeginn eine Wasserdiurese zu erreichen; unter Methohexital setzte jedoch die Wasserdiurese bereits in der 3. Stunde ein und war im übrigen wesentlich ausgeprägter als unter Thiobutabarbital. Obwohl Methohexital, gemessen an den RIA-ADH_p-Werten, die ADH-Ausschüttung nicht deutlich anders beeinflusste als Thiobutabarbital (ADH_p in Koll. IX und X), schien es dennoch aufgrund der Wirkung auf die Nierenfunktion vorteilhafter, die geplanten Versuche unter Methohexitalnarkose durchzuführen.

Ein wesentliches Argument war zuvor allerdings noch zu untersuchen: Es hätte sein können, daß Methohexital - bei abwesender zentraler Wirkung, bzw. bei gleicher Wirkung wie Thiobutabarbital - die periphere Wirksamkeit des ADH behindert. Eine solche Vermutung lag nahe aufgrund der von Levine et al. (1976) beobachteten Hemmung der ADH-Wirkung auf die isolierte Krötenblase und der im Zusammenhang damit berichteten Hemmwirkung auf die ADH-induzierte intramembranale Partikelaggregation (Hays 1976, Kachadorian et al. 1977). Die Resultate des Kollektivs XI (vgl. Abb. 6) beweisen, daß eine Infusion von $20 \mu\text{U ADH} \cdot \text{min}^{-1}$ pro Ratte ($0.173 \text{ ng} \cdot \text{kg KGW}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) auch unter Methohexital einen starken antidiuretischen Effekt hatte. Da diese Infusionsrate nur etwa $1/6$ bis $1/3$ so groß war wie die in der Literatur für dehydrierte Tiere angegebenen

physiologischen Sekretionsraten (Aziz 1969:

$40 \mu\text{U} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g KGW}^{-1}$ entsprechend

$1.024 \text{ ng} \cdot \text{g KGW}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; Dennhardt & Haberich 1972:

$40\text{--}200 \mu\text{U} \cdot \text{min}^{-1}$ entsprechend

$0.512\text{--}2.560 \text{ ng} \cdot \text{kg KGW}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), kann keine erheblich

veränderte periphere Empfindlichkeit gegen ADH vorgelegen

haben. Allerdings fehlt bei diesen Experimenten ein direkter Vergleich mit Thiobutabarbital- narkotisierten Ratten.

Der Befund, daß Methohexital die Empfindlichkeit gegen exogen zugeführtes ADH nicht verändert, darf als vergleichsweise zuverlässig angesehen werden. Direkte Wirkungen von Methohexital auf ADH-induzierte Membranveränderungen am Warmblüter sind bisher nicht berichtet worden. Dagegen sind oben (4.1.1) zwei neuere Arbeiten zitiert worden (Kuhl et al. 1978, Serata 1980), die eine zentrale Hemmwirkung von Methohexital vermuten lassen. Demnach liegt es nahe anzunehmen, daß - trotz der in diesem Zusammenhang leider ungenügenden RIA-Werte für ADH_p - Methohexital möglicherweise doch die zentrale ADH-Ausschüttung auch in den hier vorgestellten Experimenten an der Ratte gehemmt hat.

4.2 ADH-Dosierung

Bevor die Ergebnisse der ADH-Wirkung auf die hydraulische Leitfähigkeit der Rectum-Mucosa erörtert werden, muß zunächst die hier verwendete ADH-Dosierung diskutiert werden.

Eine Übersicht über publizierte "Normalwerte" der ADH-Plasmakonzentration findet sich in Tabelle X. Es fällt zunächst auf, daß der Streubereich - mit einer Ausnahme - auch zwischen verschiedenen Spezies in dem relativ geringen Intervall von ca. 1.5 bis ca. $7.5 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$ liegt. Dabei scheinen im hydrierten Zustand Werte um ca. $2.5 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$ zu überwiegen. Dazu paßt auch der in dieser

Arbeit gefundene Kontrollwert. Dieser Befund spricht sowohl dafür, daß bei der von uns und bei den von anderen Autoren gewählten Methoden der Kontrollblutgewinnung eine Verfälschung der Werte durch Streßfaktoren keine dominierende Rolle gespielt haben kann, als auch dafür, daß der hier verwendete RIA als etwa vergleichbar mit denen anderer Arbeitsgruppen angesehen werden kann.

Für die Beurteilung der Experimente mit exogen zugeführtem ADH wäre es wichtig, aus den gewählten Infusionsraten auf die dadurch erreichte Plasmakonzentration schließen zu können. Generell gilt auch für ADH der "pharmako"- kinetische Zusammenhang

$$ADH_p = \frac{SR \cdot T_{1/2}}{V_{vert} \cdot \ln 2}$$

mit

SR : Sekretionsrate (Infusionsrate) (ng·min⁻¹)
 V_{vert} : Verteilungsvolumen des ADH (l)
 T_{1/2} : Halbwertszeit des ADH im Plasma (min)

Darin kann die Infusionsrate als annähernd bekannt angesehen werden. Sie betrug in den Experimenten dieser Arbeit 20 µU·min⁻¹ = 0.512 ng·min⁻¹ und Ratte *. Für das Verteilungsvolumen kann wohl mit ausreichender Näherung der Extrazellulärraum (EZR) angenommen werden: ADH dringt nicht in Erythrozyten ein (Heller et al. 1966), wirkt aber an Niere, Leber und Gefäßmuskulatur vom Interstitium her. Der EZR beträgt ca. 20 % des Körpervolumens (Siegenthaler 1979, s.S. 198)

* 1 µU = 2.56 pg (Labhardt 1978, s.S. 39)

Unsicher ist jedoch bis in die neueste Zeit die Halbwertszeit (HWZ) von ADH im Plasma. Gazi (1978) gibt als HWZ der pressorischen Wirkung in Ratten 2.9 Minuten an. Janaky und Mitarbeiter (Janaky et al. 1982) ermittelten mit ^3H -markiertem Arginin-ADH, ebenfalls in Ratten, eine HWZ von freiem ADH im Plasma von nur 1.74 ± 0.22 Minuten. In der letzten Arbeit sind noch weitere Werte für $T_{1/2}$ zusammengestellt, aus denen sich insgesamt der Eindruck ergibt, daß die HWZ der pressorischen wie der antidiuretischen Wirkung von ADH zwischen ca. 1 und 4 Minuten liegt. Nimmt man, in Ermangelung geeigneterer Angaben, den Wert von Gazi (2.9 min) als zutreffend an, ergibt sich folgende Berechnung der in der vorliegenden Arbeit durch exogene Infusion erreichten ADH-Plasmakonzentration:

$$\text{ADH}_P = \frac{0.512 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 2.9 \text{ min}}{0.2 \text{ kg KGW} \cdot \ln 2}$$

Mit den mittleren KGW der beiden letzten Kollektive folgt daraus für

Kollektiv XI : $\text{ADH}_P = 36.2 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$ Plasma

Kollektiv XII : $\text{ADH}_P = 32.2 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$ Plasma

Will man diese Werte mit der von Möhring (1978) angegebenen Dosis-Wirkungs-Kurve für ADH vergleichen, so muß man diese Zahlen durch 5 dividieren, da bei Möhring die pro kg Tier injizierte Dosis aufgetragen ist. Mit 7.24 bzw. $6.43 \text{ ng} \cdot \text{kg} \cdot \text{KGW}^{-1}$ Ratte lagen die hier verwendeten ADH-Dosen - auch in Anbetracht der diskutierten Unsicherheiten - deutlich im obersten Bereich der antidiuretischen Dosis-Wirkungs-Kurve, was die deutliche Wirkung der ADH-Infusion auf die Nierenfunktion erklärt (vgl. Abb.5 und 6).

4.3 Darmdurchblutung unter exogenem ADH

Die für die Zufuhr von exogenem ADH gewählte Dosierung lag jedoch maximal nur im untersten Bereich der pressorischen Dosis-Wirkungskurve (Möhring 1978). Eine Wirkung auf den arteriellen blutig gemessenen Blutdruck wurde nicht beobachtet. Damit ist es nicht wahrscheinlich, daß die erhobenen Transportdaten durch intestinale Mangel durchblutung verfälscht gewesen sein könnten.

Dafür sprechen auch die Beobachtungen von Seneviratne Epa et al. (1979) an Brattleboro-Ratten, wenn man unterstellt, daß dieser Stamm gegen die pressorische Wirkung des ADH ebenso empfindlich ist wie normale Wistar-Ratten: Seneviratne Epa hatte 1.36, 2.72, 5.44, und $10.92 \text{ ng} \cdot \text{kg KGW}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ infundiert und erst bei der höchsten Dosierung einen sicheren Effekt, bei der zweithöchsten einen angedeuteten Effekt auf den Na-Transport sowie den arteriellen Blutdruck gefunden. Das bedeutet, daß mit großer Wahrscheinlichkeit bei der niedrigsten Dosierung, die immerhin noch das ca. 7-Fache der hier benutzten betrug, kein Einfluß auf beide Parameter vorhanden war.

Zu den Daten von Seneviratne Epa passen auch die Beobachtungen von Limlomwongse und Mitarbeitern (1976), die den Einfluß von exogenem ADH auf die Magensäuresekretion bei Ratten untersuchten. Auch in ihren Experimenten wurde keine Wirkung von ADH bis zu Plasmakonzentrationen von $480 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$ beobachtet - dem mindestens 5-fachen der maximal unter Streß beobachteten Konzentrationen (vgl. Tab. IX).

Die Wirkung von i.a. ADH-Infusion (Pitressin) auf die Colon-Durchblutung von Affen (Fluß in der A. mesenterica inf.) wurde von Kerr et al. (1977) untersucht. Die Grenze der Nachweisbarkeit eines Effektes auf den Blutfluß lag bei diesen Autoren zwischen ca. 0.128 und $12.80 \text{ ng} \cdot \text{kg KGW}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Die unterste Grenze dieser

Dosierung liegt immerhin dicht bei der in dieser Arbeit an Wistar-Ratten verwendeten. Deutliche Durchblutungseffekte müssen deshalb als unwahrscheinlich gelten. Schließlich untersuchten Quillen und Mitarbeiter (Quillen et al. 1977) den Einfluß von i.a. Infusionen von ADH auf mehrere hämodynamische Parameter des Ileums von Katzen. Keine Änderung wurde bis zu $8.96 \text{ ng} \cdot \text{kg KGW}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ gefunden - einer Dosis, die ca. 50 mal höher ist als die hier verwendete.

Aus dieser Zusammenstellung von Literatur-Daten wird der Schluß gezogen, daß die Ergebnisse der hier vorgestellten Experimente nicht durch unbeabsichtigte Nebenwirkung des infundierten ADH auf die Darmdurchblutung verfälscht gewesen sein können - in Übereinstimmung mit der o.g. pressorischen Dosis-Wirkungskurve von Möhring (1978).

4.4 Hydroosmotische Wirkung von ADH an der Rectum-Mucosa

Die Wirkung von ADH auf die hydraulische Leitfähigkeit der Rectummucosa war bereits von Seneviratne Epa an Brattleboro-Ratten untersucht worden (Seneviratne Epa et al. 1979, Seneviratne Epa 1980). Diese Versuche waren unter Thiobutabarbital-Narkose in der vergleichsweise hohen Dosierung von $140 \text{ mg} \cdot \text{kg KGW}^{-1}$ ausgeführt worden. Die minimale ADH-Infusionsrate hatte $1.36 \text{ ng} \cdot \text{kg KGW}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ betragen. In den vorliegenden Experimenten an Wistar-Ratten ist Methohexital als Infusions-Narkotikum verwendet worden. Die ADH-Infusionsrate betrug $0.173 \text{ ng} \cdot \text{kg KGW}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, war also 7.86 mal geringer. Beide ADH-Dosierungen waren an der Niere antidiuretisch voll wirksam. Trotzdem wurde in beiden Experimentalserien kein Effekt von exogenem ADH auf den Elektrolyt- oder Wassertransport der Rectummucosa beobachtet. Daraus wird - in Übereinstimmung mit Seneviratne Epa (1980) - geschlossen, daß die hydraulische Leitfähigkeit der Rectummucosa durch ADH in pressorisch

unwirksamer, aber diuretisch wirksamer Dosierung unabhängig vom Rattenstamm und unabhängig von der Narkoseform nicht verändert wird.

Die bisherige Literatur zur Frage der Wirkung von ADH auf den epithelialen Transport am Darm ist bei Seneviratne Epa (1980) zusammengestellt worden. Seitdem ist zu diesem Thema nur noch eine weitere in vitro-Arbeit am Colon der Ratte von Bridges und Mitarbeitern erschienen (Bridges et al. 1983). Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit scheint in einem gewissen Widerspruch zu den Befunden dieser letzten Arbeit zu stehen. Diese Autoren hatten am "Colon descendens" der Ratte in vitro einen hemmenden Effekt von ADH auf den Elektrolyt- und Wasser-Transport gefunden. Die Dosis-Wirkungskurve dieses Effektes erstreckte sich allerdings über 3 Zehnerpotenzen, beginnend bei $1 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$, entsprechend $2.56 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$, d.h. bei physiologischen Normalwerten (vgl. Tab. X), bis zum 1000-fachen davon. Diese Beobachtung läßt darauf schließen, daß der von Bridges et al. beobachtete Effekt - der in ähnlicher Form von anderen Autoren auch an anderen Darmsegmenten bei in vitro Versuchen mit pharmakologischer Dosierung des ADH beobachtet wurde (Literaturverweise dazu vgl. (Seneviratne Epa 1980)) - über einen anderen Wirkungsmechanismus des Hormons vermittelt wird als den, der den Effekt auf die hydraulische Leitfähigkeit bewirkt.

Neuerdings werden für das ADH - wie vorher schon für andere Hormone - zwei Klassen von Rezeptoren (V_1 , V_2) mit unterschiedlichen Bindungseigenschaften postuliert (für Literatur dazu vgl. Referenzen in (Bridges et al. 1983)), die den intrazellulären Überträgermechanismus unterschiedlich beeinflussen. Es wäre denkbar, daß die von Bridges et al. beobachtete Wirkung über V_1 -Rezeptoren lief, während die Wirkung auf L_p an der Niere über V_2 -Rezeptoren vermittelt wird. Die Abwesenheit eines ADH-Effektes auf den transepithelialen Salz- und

Wasser-Transport in der hier vorgestellten und den von Seneviratne Epa durchgeführten Experimenten würde dann bedeuten, daß an dem hier untersuchten Darmsegment - im wesentlichen dem "Rectum" nach der Definition von Fromm und Hegel (Fromm & Hegel 1984) - weder V_1 - noch V_2 -Rezeptoren vorkommen. Bridges et al. hatten bei ihren Versuchen gerade diesen Abschnitt ausgespart (die letzten 3-5 cm Darmlänge vor dem Anus wurden nicht gemessen (Bridges et al. 1983 und persönliche Mitteilung)). Somit liegt es nahe, die scheinbare Diskrepanz zu den Befunden von Bridges zwangslos als einen weiteren Effekt segmentaler Heterogenität der Hormonempfindlichkeit von Transportfunktionen im Dickdarm zu erklären (Fromm & Hegel 1984).

5 LITERATUR

5.1 Alphabetisches Verzeichnis nach Erstautoren

1. Aziz, O.
Versuche am gekreuzten Kreislauf mit wachen Ratten.
Pflügers Arch. 311: 355-372 (1969)
2. Aziz, L.A. und M. L. Forsling
Anesthesia and vasopressin release in the rat. J.
Endocrinol. 81: 123P (1979)
3. Aziz, L.A., M.L. Forsling und C.J. Woolf
The effect of intracerebroventricular injektion of
morphine on vasopressin release in the rat. J.
Physiol. 311: 401-409 (1981)
4. Aziz, O. und W. Schmidt
Elimination of vasopressin by the normal and the
damaged liver. Pflügers Arch. 367: 165-168 (1976)
5. Bie, P.
Osmoreceptors, vasopressin, and control of renal
water excretion. Physiol. Rev. 60: 961-1048 (1980)
6. Bie, P., T.V. Peterson, L. Share und J.P. Gilmore
Osmotic control of plasma vasopressin in
anesthetized dogs. Acta Physiol. Scand. 114: 37-43
(1982)
7. Bridges, R.J., G. Neil und W. Rummel
Influence of vasopressin and calcium on electrolyte
transport across isolated colonic mucosa of the
rat. J. Physiol. 338: 463-475 (1983)

8. Bonjour, J.P., und R.L. Malvin
Plasma concentrations of ADH in conscious and anesthetized dogs. Am. J. Physiol. 218: 1128-1132 (1970)
9. Brennan, T.C., R.L. Shelton und G.L. Robertson
Effect of stress on plasma vasopressin and corticosterone in rats. Clin. Res. 23: 234A (1975)
10. Dennhardt, R., B. Lingelbach und F.J. Haberich
Intestinal absorption under the influence of Vasopressin: Studies in unanaesthetized rats. Gut 20: 107-113 (1979)
11. Dennhardt, R. und F.J. Haberich
Wirkung von ADH auf den Netto-Wasser- und Elektrolyttransport am Dünndarm wacher Ratten. Pflügers Arch. 334: 74-84 (1972)
12. Dicker, S.E.
A method for assay of very small amounts of antidiuretic activity with a note on the antidiuretic titer of rats blood. J. Physiol. 122: 149-157 (1953)
13. Edmonds, C.J.
The gradient of electrical potential difference and of sodium and potassium of the gut contents along the caecum and colon of normal and sodium-depleted rats. J. Physiol. 193: 571-588 (1967)
14. Eisenhoffer, G., und R.H. Johnson
Effect of ethanol ingestion on plasma vasopressin and water balance in humans. Am. J. Physiol. 242: R522-R527 (1982)

15. Fromm, M.
Longitudinale Heterogenität des epithelialen
Transports am Dickdarm der Ratte. Med. Diss., Freie
Universität Berlin (1978)

16. Fromm, M., und U. Hegel
Segmental heterogeneity of epithelial transport in
the large intestine. Pflügers Arch. 378: 71-83
(1978)

17. Fromm, M., und U. Hegel
Aldosterone action in different segments of large
intestine. In: Intestinal absorption and secretion.
Hrsg.: E. Skadhauge und K. Heintze, MTP Press,
Lancaster, S. 233-249 (1984)

18. Gazi , D.
Plasma half-lives of vasopressin and oxitocin
analogs after iv injection in rats. Proc. Soc. Exp.
Biol. Med. 158: 663-665 (1978)

19. Grosso, A., und R.C. de Sousa
Chemical dissection of transport processes in
epithelia. In: Hormonal control of epithelial
transport, Hrsg.: J. Bourguet, J. Chevalier, M.
Parisi und P. Rijoche, Inserm, Paris, S. 369-378
(1979)

20. Hadfield, D.A., und D.J. Ramsay
Inhibition of the antidiuretic hormone by
thiobarbiturates in dogs, and on isolated frog
skin. J. Physiol. 200: 120-121 (1969)

21. Hata, N., und M. Miura
The inhibitory effect of the cerebellar fastigial
stimulation on ADH secretion. J. Physiol. 242:
870-875 (1974)

22. Hays, R.M.
Antidiuretic hormone and water transfer. *Kidney Int.* 9: 223-230 (1976)

23. Heller, H., und M. Ginsburg
Secretion, metabolism and fate of the posterior pituitary hormones. In: *The pituitary gland.* Hrsg.: G.W. Harris und B.T. Donovan. London, Butterworths Band 3: 330-373 (1966)

24. Husain, K., W.M. Mager, T.W. Rock, R.J. Weiss, R.A. Weiss, J. Birkner, S. Dufton, C. Hart und A.G. Frantz
Plasma vasopressin (VP) in rats - effect of stressful stimuli. *Clin. Res.* 23: 655A (1975)

25. Imbert-Teboul, M., D. Chabardes, M. Montegut, A. Clique und F. Morel
Impaired response to vasopressin of adenylate cyclase of the thick ascending limb of henle,s loop in Brattleboro rats with diabetes insipidus. *Renal Physiol.* 1: 3-10 (1978)

26. Ishihara, H., K. Ishida, T. Oyama, T. Kudo und M. Kudo
Effects of general anaesthesia and surgery on renal function and plasma ADH levels. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 25: 312-318 (1978)

27. Janaky, T., F.A. Laszlo, F. Sirokman und J.L. Morgat
Biological half-life and organ distribution of ³H8-arginine-vasopressin in the rat. *J. Endocrinol.* 93: 295-303 (1982)

28. Kaczmarczyk, G., E. Hennings, M. Wieloch und H.-W. Reinhardt
Teilfunktionen der Niere unter Dehydrobenzperidol.
In: Neuroleptanalgesie. Hrsg.: W.F. Henschel, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York, S. 113-119
(1972)

29. Kachadorian, W.A., S.D. Levine, J.B. Wade, V.A. DiScala, und R.M. Hays
Relationship of aggregated intramembranous particles to water permeability in vasopressin treated toad urinary bladder. J. Clin. Invest. 59: 576-581 (1977)

30. Kendler, K.S., R.E. Weitzman und D.A. Fisher
The effect of pain on plasma arginine vasopressin concentrations in man. Clin. Endocrinol. 8: 89-94
(1978)

31. Kerr, J.C., R.W. Hobson, H.R.F. Seelig und K.G. Swan
Influence of vasopressin on colon blood flow in monkeys. Gastroenterology 72: 474-478 (1977)

32. Kuhl, U., G. Kaczmarczyk, J. Riedel, F. Eigenheer, R. Eisele und H.W. Reinhardt
Wasserdiurese während Methohexitalnarkose. Anaesthesist 27: 193-197 (1978)

33. Labhardt, A.
Klinik der inneren Sekretion. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 3. Aufl. (1978)

34. Levine, S.D., R.D. Levine, R.E. Worthington und R.M. Hays
Selective inhibition of osmotic water flow by general anesthetics in toad urinary bladder. J. Clin. Invest. 58: 980-988 (1976)
35. Levine, S.D., W.A. Kachadorian, N.C. Verna und D. Schlondorff
Effect of hydrazine on transport in toad urinary bladder. Am. J. Physiol. 239: F319-F327 (1980)
36. Limlomwongse, L., J. Nophakoon und A. Thithapandha
Mechanism of inhibition of gastric acid secretion by hypertonic solutions and vasopressin. Pflügers Arch. 366: 159-165 (1976)
37. Lindström, C.G., J.E. Rosengren und F.T. Fork
Colon of the rat: An anatomic, histologic and radiographic investigation. Acta Radiologica Diagnosis 20 Fasc. 3: 523-536 (1979)
38. Miltenberger, F.W., und W.H. Moran Jr.
Peripheral blood levels of vasopressin (ADH) during surgical procedures. Surgical Forum 14: 54-55 (1963)
39. Möhring, B., und J. Möhring
Plasma ADH in normal Long-Evans rats and in Long-Evans rats heterozygous and homozygous for hypothalamic diabetes insipidus. Life Sci. 17: 1307-1314 (1975)
40. Möhring, J.
Neurohypophyseal vasopressor principale: Vasopressor hormone as well as antidiuretic hormone? Klin. Wochschr. 56 (Suppl.1): 71-79 (1978)

41. Moran Jr., W.H., F.W.Miltnerberger, W.A. Shuayb und B. Zimmermann
The relationship of ADH secretion to surgical stress. *Surgery* 56: 99-108 (1964)

42. Oyama, T., und K. Kimura
Plasma levels of antidiuretic hormone in man during diethyl ether anaesthesia and surgery. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 17: 495-503 (1970)

43. Oyama, T., K. Sato und K. Kimura,
Plasma levels of antidiuretic hormone in man during halothan anaesthesia and surgery. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 18: 614-620 (1971)

44. Philbin, D.M., und C.H. Coggins
Plasma antidiuretic hormone levels in cardiac surgical patients during morphin and halothan anesthesia. *Anesthesiology* 49: 95-98 (1978)

45. Quillen, E.W., D.N. Granger und A.E. Taylor
Effects of arginine vasopressin on capillary filtration in the cat ileum. *Gastroenterology* 73: 1290-1295 (1977)

46. Robertson, G.L., E.A. Mahr, S. Athar und T. Sinha
Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J. Clin. Invest.* 52: 2340-2352 (1973)

47. Seneviratne Epa, S.
Der Einfluß von ADH auf den Wasser- und Elektrolyttransport des Rectums von Brattleboro-Ratten. *Med. Diss., Freie Universität Berlin* (1980)

48. Seneviratne Epa, S., M. Fromm und U. Hegel
Effect of ADH on water-permeability of rectum in
Brattleboro rats. *Kidney Int.* 17: 416 (1979)
49. Serata, K.
Effects of morphine, ketamine, and methohexital on
unit activity of the supraoptic nuclei (SON) in
rats. *J. Showa med. assoc.* 40: 243-250 (1980)
50. Siegenthaler W.
Klinische Pathophysiologie. G. Thieme Verlag
Stuttgart 4. Aufl., (1979)
51. Sinnatamby, C., C.R.W. Edwards, M. Kitau und M.H.
Irving
Antidiuretic hormone response to high and
conservative fluid regimes in patients undergoing
operation. *surgery, Gynecol. Obstet.* 139: 715-719
(1974)
52. Ukai, M., W.H. Moran Jr. und B. Zimmermann
The role of visceral afferent pathways on
vasopressin secretion and urinary excretory
patterns during surgical stress. *Ann. Surg.* 168:
16-28 (1968)
53. Valtin, H.
Hereditary hypothalamic diabetes insipidus in rats
(Brattleboro strain). *Am. J. Med.* 42: 814-827
(1967)
54. Valtin, H., und H.A. Schroeder
Familial hypothalamic diabetes insipidus in rats
(Brattleboro strain). *Am. J. Physiol.* 206 (2):
425-430 (1964)

55. Weitzman, R.E., D.A. Fisher, S. Minick, N. Ling und R. Guillemin
B-Endorphin stimulates secretion of arginin vasopressin in vivo. *Endocrinology* 101: 1643-1646 (1977)
56. Wirz, H.
The location of antidiuretic action in the mammalian kidney. In: *Neurohypophysis*. Hrsg. H. Heller, Butterworths, London: 157-166 (1957)
57. Zbuzek, V.K.
Seasonal variations in vasopressin secretion in rats. *Experientia* 35: 1523-1524 (1979)

5.2 Seiten-Index der Zitate

Aziz & Forsling 79	12, 56, 57, 58
Aziz & Schmidt 76	57
Aziz 69	65
Aziz et al. 81	56
Bie 80	12, 55, 56
Bonjour & Malvin 70	60
Brennan et al. 75	57, 60
Bridges et al. 83	70, 71
Dennhardt & Haberich 72	10, 65
Dennhardt et al. 79	10
Edmonds 67	31
Eisenhoffer & Johnson 82	56
Fromm & Hegel 78	10, 23
Fromm & Hegel 84	10, 71
Fromm 78	10, 24, 31
Gazi 78	67
Grosso & Sousa 79	58
Hadfield et al. 69	56
Hata & Miura 74	62
Hays 76	64
Heller et al. 66	66
Husain et al. 75	57, 60
Imbert-Teboul et al. 78	11
Ishihara et al. 78	12, 57
Janaky et al. 82	67

Kachadorian et al. 77	58, 64
Kaczmarczyk et al. 72	57
Kendler et al. 78	60
Kerr et al. 77	68
Kuhl et al. 78	12, 58, 65
Levine et al. 76	58, 64
Levine et al. 80	58
Limlomwongse et al. 76	68
Miltenberger & Moran 63	12, 56, 60
Moran et al. 64	12, 56
Möhring 78	67, 68, 69
Oyama & Kimura 70	12, 57, 60
Oyama et al. 71	12, 56, 60
Philbin & Coggins 78	60
Quillen et al. 77	69
Seneviratne Epa 80	11, 24, 69, 70
Seneviratne Epa et al. 79	11, 68, 69
Serata 80	56, 58, 65
Siegenthaler 79	66
Sinnatamby et al. 74	60
Ukai et al. 68	12, 60
Valtin & Schroeder 64	34
Valtin 67	34
Weitzman et al. 77	56
Wirz 57	56

6 Anhang 1

6.1 Neuroleptanalgesie (NLA)

Die hier zusammengestellten Ergebnisse aus Erfahrungen mit der NLA stammen aus Experimenten an 18

Albino-Wistar-Ratten mit einem mittleren Körpergewicht von 270 ± 6 g. Die Narkose wurde entweder durch i.p.-Injektion von Pentobarbital (Nembutal^R) oder durch Einleitung eines Halothan-Sauerstoff-Gemisches in den Käfig eingeleitet.

Folgende operative Eingriffe wurden vorgenommen:

- Freilegung und Kanülierung der A. carotis communis zum Zwecke der Blutdruckregistrierung.
- Freilegung und Kanülierung der V. jugularis für Infusionen.
- Tracheotomie
- Katheterisierung des linken Ureters zur Registrierung der Harnausscheidung.

Die NLA wurde erst nach Abschluß dieser Operationen begonnen.

Anordnung

Infusionslösung: 0.9 % NaCl + 0.5 % Glucose im Verhältnis 1 : 1.

Infusionsrate: Im Mittel $1.5 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$ (Bereich $0.2 - 4.71 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$).

NLA :

Die NLA besteht aus der Kombination eines Analgetikums mit einem Neuroleptikum. In Analogie zur NLA in der Humanmedizin wurde als Analgetikum das synthetische Morphinderivat Fentanyl und das Neuroleptikum Dihydrobenzperidol (DHBP) gewählt. Fentanyl hat eine im Vergleich zu Morphin stärkere analgetische Wirkung, aber eine kürzere Wirkungsdauer.

Die Versuche wurden mit Dosierungen begonnen, die in der Humanmedizin üblich sind (persönliche Mitteilung Prof. Henneberg): Fentanyl/DHBP im Gewichtsverhältnis 1:10 mit Fentanyl zwischen 20 und 200 $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \text{ KGW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Diese Dosierung erwies sich als für die Ratten-Narkose unzureichend. Daraufhin wurde der Variationsbereich der Absolutkonzentrationen beider Substanzen vergrößert:

Fentanyl von 1.47 - 408 $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \text{ KGW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

DHBP von 14.7 - 3644 $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \text{ KGW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

Gleichzeitig wurden auch unterschiedliche Mischungsverhältnisse beider Pharmaka ausprobiert. Aus diesen Variationen ergab sich als günstigste Dosierung für die NLA bei Ratten -bei einem Gewichtsverhältnis von Fentanyl zu DHBP wie 1:10- Fentanyl zwischen 40 und 150 $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \text{ KGW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ und DHBP zwischen 400 und 1500 $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \text{ KGW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$.

Eine Überdosierung von Fentanyl hatte, wie von Morphin und seinen Derivaten bekannt, eine Atemdepression zur Folge. Eine Unterdosierung von Fentanyl konnte auch durch Erhöhung der DHBP-Dosierung nicht ausgeglichen werden.

Eine Überdosierung von DHBP führte zum Absinken des arteriellen Mitteldruckes. Eine Unterdosierung von DHBP zeigte sich daran, daß bei ausreichender Fentanyl-Dosierung - trotz offensichtlicher Schmerzfreiheit - andere Reflexe, wie z.B. Empfindlichkeit gegen Geräusch- und Vibrations-Reize, noch intakt waren. Im Hinblick auf eine eventuell damit noch vorhandene Beeinflussung der ADH-Ausschüttung erschien dies unzweckmäßig.

Im Bereich der oben als "günstig" genannten NLA-Dosierungen lag der arterielle Blutdruck zwischen 100 und 130 mm Hg. Allerdings erschien der Mitteldruck instabil, da er von Schwankungen bis ca. ± 15 mm Hg überlagert war.

Die Atemfrequenz betrug 60 - 90 pro Minute, die Pulsfrequenz 460 - 490 pro Minute. Die mittlere Urinausscheidung lag bei $50.7 \pm 13 \text{ } \mu\text{l} \cdot \text{h}^{-1}$ pro Ratte und hatte eine mittlere Osmolalität von $1027 \pm 393 \text{ mosm} \cdot \text{kg}^{-1}$. Die Natriumkonzentration im Urin betrug 8.94 ± 2.14 , die Kaliumkonzentration $36.04 \pm 10.09 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$.

Die bei längeren Versuchen offensichtliche Atemdepression und Instabilisierung des Kreislaufs schien günstig auf Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes in der Atemluft zu reagieren. In einem Teil der Versuche wurde daher mit künstlicher Beatmung durch eine Atempumpe, die an die Trachealkanüle angeschlossen wurde, gearbeitet. Dabei diente Diallylnortoxiferin (Alloferin^R) als Muskelrelaxans. Die Erfahrungen mit dieser Art der Narkose, die allerdings nur an einem kleinen Kollektiv erprobt wurde, waren schlecht:

Im längeren Verlauf der Versuche kam es zu Absinken und zunehmender Instabilität des arteriellen Mitteldrucks.

Über die Auswirkung der hier beschriebenen Narkoseformen auf den ADH-Plasmaspiegel können keine Angaben gemacht werden, da hier keine ADH-Bestimmungen erfolgten.

Anhang 2

6.2 Berechnung des Netto- Volumentransportes

 J_V aus den Meß- und Anfangswerten

Das Schema der Volumenbewegungen während der im Abschnitt "Methoden" beschriebenen Experimente ist zusammen mit der hier benutzten Nomenklatur in Abb. 9 angegeben: Nach einem "Waschen" des zu untersuchenden Darmsegmentes mit nicht radioaktiver Lösung folgte zum Zeitpunkt t_{-1} die Auffüllung des Systems mit einer bekannten Menge $V_Z(-1)$ markierter Standardlösung. Diese hatte die bekannte ^{14}C -PEG-Konzentration C_L und veränderte während der Äquilibrierungsperiode ihr Volumen und ihre Konzentration so (durch Verdünnung mit dem Restvolumen im System und Resorption durch die Darmwand), daß am Ende der Äquilibrierungsphase eine neue ^{14}C -PEG-Konzentration C_0 vorhanden war. Nach Entnahme einer Probe vom Volumen $V_p(0)$ wurde das Volumen im System auf annähernd den anfänglichen Wert durch Zugabe des Volumen $V_Z(0)$ frischer Lösung (mit der Konzentration C_L) aufgefüllt. Dieses Verfahren wurde am Ende jeder folgenden Meßperiode eingehalten.

Für die Zwecke der Rechnung werden Probenentnahme und Auffüllung durch $V_Z(n)$ als zeitgleich angenommen. $V_Z(n)$ war jeweils genau bekannt, in seiner absoluten Größe jedoch jeweils dadurch bestimmt, daß der Flüssigkeitsspiegel im Reservoir (Abb. 1) seinen ursprünglichen Stand wieder erreichen sollte.

Unter der Annahme, daß dialysiertes ^{14}C -PEG-4000 vom Darm nicht resorbiert wird, kann man die Menge PEG am Anfang einer Meßperiode gleich der an ihrem Ende setzen:

$$(1) \quad M_n = M_{n-1}$$

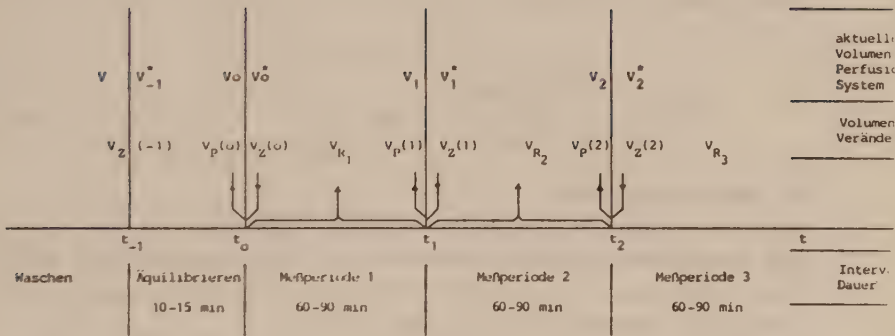


Abbildung 9: Zeitachse der Volumenbilanzierung im Perfusionsystem

Nomenklatur: V_n = Volumen am Ende der Periode n

V_n^* = Volumen am Anfang der Periode $n + 1$, d.h. nach der Zugabe von $v_Z(n)$

$v_P(n)$ = Volumen der am Ende von Periode n entnommenen Probe

$v_Z(n)$ = Volumen der nach Entnahme von $v_P(n)$ zum Zeitpunkt t_n zugegebenen frischen Standardlösung

v_{R_n} = Volumenresorption zwischen t_n und $t_{n-1} = V_1 - V_{n-1}^*$

Da die Menge das Produkt aus Volumen und Konzentration ist, kann mit der Nomenklatur von Abb. 9 auch geschrieben werden

$$(2) \quad V_n \cdot C_n = V_{n-1} \cdot C_{n-1}$$

oder

$$(2^a) \quad V_n = V_{n-1} \cdot C_{n-1} / C_n$$

Für die Berechnung der Volumenflußdichte in der n-ten Meßperiode gilt allgemein

$$(3) \quad J_V(n) = \frac{V_{n-1} - V_n}{A(t_n - t_{n-1})}$$

A = exponierte Fläche

Zur Nomenklatur vgl. Abb. 9. Das Vorzeichen ist so gewählt, daß Resorption positive Werte ergibt. Im Folgenden soll die Volumendifferenz ($V_{n-1} - V_n$) für die 1. Meßperiode explizit formuliert werden: Nach (3) und (2^a) gilt

$$(4) \quad V_{n-1} - V_n = V_0 \cdot C_{-1} = V_0 \cdot (1 - C_0 / C_1)$$

Entsprechend der Terminologie von Abb. 9 gilt

$$(5) \quad V_0 = V_0 - V_p(0) + V_z(0)$$

Darin kann nach (2^a) ersetzt werden

$$V_0 = V_{-1} \cdot C_{-1} / C_0,$$

was wegen der Annahme der PEG-Massenkonstanz auch ersetzt werden kann durch

$$(6) \quad V_0 = V_z(-1) \cdot C_L / C_0$$

(6) in (5) ergibt

$$(7) \quad v_0^* = v_z(-1) \cdot C_L / C_0 - v_p(0) + v_z(0)$$

(7) in (4) ergibt

$$(8) \quad v_{n-1} - v_n = (v_z(-1) \cdot C_L / C_0 + v_z(0)) ((C_1 - C_0^*) / C_1)$$

Zur Elimination der einzig unbekannten Größe in dieser Gleichung, C_0^* , kann die Massenbilanz zum Zeitpunkt t_0 herangezogen werden:

$$(9) \quad v_0^* \cdot C_0^* = v_0 \cdot C_0 - v_p(0) \cdot C_0 + v_z(0) \cdot C_L$$

Dividiert man durch v_0^* und ersetzt v_0^* nach (7) und v_0 nach (6), so ergibt sich

$$(10) \quad C_0^* = \frac{v_z(-1) \cdot C_L - v_p(0) \cdot C_0 + v_z(0) \cdot C_L}{v_z(-1) \cdot C_L / C_0 - v_p(0) + v_z(0)}$$

Setzt man (10) in (8) und dies in (3) ein, so erhält man für den Netto- Volumentransport der 1. Meßperiode (11)

$$(11) \quad J_v(1) = Z/N$$

$$Z = (v_z(-1) \cdot C_L / C_0 - v_p(0) + v_z(0)) (v_z(-1) \cdot C_1 \cdot C_L / C_0 + v_p(0) (C_0 - C_1) + (v_z(0) (C_1 - C_2 - v_z(-1) \cdot C_L))$$

$$N = A \cdot (t_1 - t_0) (v_z(-1) \cdot C_L \cdot C_1 / C_0 - v_p(0) \cdot C_1 + v_z(0) \cdot C_1)$$

Das wesentliche Ergebnis an dieser expliziten Formel, in der alle auftretenden Größen bekannt sind, ist der Nachweis, daß die Fluxmessung unabhängig von dem prinzipiell unbekannten Anfangsvolumen im Darm ist. Eine Weiterentwicklung von (11) für folgende Meßperioden würde zu zunehmend umfangreicheren Ausdrücken führen. Deshalb wurde de facto auch nicht mit den

expliziten Ausdrücken gerechnet, sondern iterativ mit Hilfe eines für programmierbare Rechner geeigneten Algorithmus (12a, 12b, 13):

$$(12a) \quad V(n+1) = \frac{C(n) \cdot V(n) - C(n) \cdot V_p(n) + C_L \cdot V_Z(n)}{C(n+1)}$$

$$(12b) \quad J_V(n+1) = \frac{V(n) - V_p(n) + V_Z(n) - V(n+1)}{(t(n+1) - t(n)) \cdot A}$$

dh. das Programm berechnet die n+1-te Periode aus den Werten der zuvor berechneten n-ten. Die numerische Übereinstimmung der Berechnung der 1. Periode nach (11) und (12a/12b) wurde überprüft.

Die entsprechende Algorithmus für den Teilchentransport lautet:

$$(13) \quad J_X(n+1) = \frac{X(n) \cdot V(n) - X(n) \cdot V_p(n) + X_L \cdot V_Z(n) - X(n+1) \cdot V(n+1)}{(t(n+1) - t(n)) \cdot A}$$

$t(n)$, $t(n+1)$ bzw.

Indices n und $n+1$: 2 aufeinander folgende

Probenabnahmezeitpunkte

$C(n)$, $C(n+1)$: Aktivität des ^{14}C -PEG-4000 zu den
Zeitpunkten n und $n+1$

C_L : Aktivität des ^{14}C -PEG-4000 in der frischen
Perfusionlösung

$V(n), V(n+1)$	: Volumen der Perfusionsflüssigkeit im Gesamtsystem zu den Zeitpunkten n und $n+1$
$V_p(n)$	: Volumen der zum Zeitpunkt n entnommenen Probe
$V_z(n)$	: zugefügtes Volumen zum Zeitpunkt n , bestehend $V_p(n)$ und einem zusätzlichen Volumen zur Kompensation der geschätzten Resorption
A	: exponierte Epithelfläche
$J_v(n+1)$	: H_2O flux im Zeitraum $t(n)$ bis $t(n+1)$
$X(n), X(n+1)$	: Konzentration einer Substanz X zu den Zeitpunkten n und $n+1$
$x_L(n)$	: Konzentration einer Substanz X in der frischen Perfusionsflüssigkeit
$J_x(n+1)$	: Flux der Substanz X im Zeitraum $t(n)$ bis $t(n+1)$

7 LEBENS LAUF:

Name : Hashemian Korbekandi
Vorname : Hossein
Geboren : 28.1.1949 in Teheran, Iran

Von 1954 bis 1968 besuchte ich die Grundschule und die Oberschule in Teheran. Von 1968 bis 1970 habe ich meinen Militärdienst absolviert. Von 1970 bis 1971 studierte ich Volkswirtschaft an der Universität Teheran. Am 20.9.1971 kam ich mit meiner Frau in die Bundesrepublik Deutschland und besuchte von 1972 bis 1973 das Studienkolleg in Berlin. Am 8.10.1973 erlangte ich die deutsche Hochschulreife.

Im Wintersemester 1973/74 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Von 1. Oktober 1976 bis 30. September 1979 arbeitete ich als studentischer Tutor im Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin. Am 10.4.1980 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Von 1980 bis 1981 arbeitete ich als Arzt und Leiter eines Provinzkrankenhauses im Iran. Am 5.10.1983 kehrten wir in die Bundesrepublik Deutschland zurück.

Von 19.7.1982 bis 18.10.1982 arbeitete ich als Gastarzt in der Abteilung für Innere Medizin (Prof. Dr. Falck), Krankenhaus Wilmersdorf, Berlin. Von Januar 1983 bis Juni 1983 arbeitete ich als Gastarzt in der Abteilung für Kardiologie und Pulmologie (Prof. Dr. Schröder), Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin. Ich bin seit 1970 mit Frau Simin Hashemian verheiratet und habe drei Kinder.

Allen Mitgliedern des Institut für Klinische Physiologie danke ich für die herzliche Aufnahme in ihren Kreis und ihre freundliche Unterstützung meiner Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. U. Hegel, der durch die Vergabe des Themas und die intensive Betreuung wesentlich zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen hat.

Herrn Dr. M. Fromm danke ich für seine stete Hilfsbreitschaft und für kritische Anregungen.

Frau Sieglinde Lüderitz und vor allem Frau Ursula Lempart danke ich für ihre Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Frau Busch aus dem Physiologischen Institut danke ich für die Durchführung der radioimmunologischen Bestimmungen.

